



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «ІПАГ ім. акад.  
О.М. Лук'янової НАМН України»,  
академік НАМН України  
Юрій АНТИПКІН

## АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

про виконану роботу в рамках реалізації проєкту  
із виконання наукових досліджень і розробок

**Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні  
коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні  
(заключний)**

Назва конкурсу: «Наука для безпеки людини та суспільства»

Реєстраційний номер Проєкту: 2020.01/0188

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту) Реєстраційний номер 2020.01/0188. «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні».

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Наука для безпеки людини та суспільства» протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

### 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту  
Початок – 3 листопада 2020 року  
Закінчення – 15 грудня 2021 року

Загальна вартість Проєкту, грн. - 4 464 500,00 грн. (чотири мільйони чотириста шістьдесят чотири тисячі п'ятсот гривень)

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік - 1 570 000,00 грн.

2-й рік - 2 894 500,00 грн.

### 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту залучено 6 виконавців, з них:

доктори наук 6;

кандидати наук \_\_\_\_\_;

інші працівники \_\_\_\_\_.

### 3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Грантоотримувач – ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової Національної академії медичних наук України»

Організації-субвиконавці - «Асоціація педіатрів України» та ГО «Всеукраїнська асоціація психосоматичного акушерства та гінекології».

## 4. ОПИС ПРОЄКТУ

### 4.1. Мета Проєкту

На підставі дослідження загального стану здоров'я дітей та жінок, репродуктивного здоров'я у жінок та факторів ризику, проведення генетичних, імунологічних та біохімічних досліджень визначити нові діагностичні критерії для поширення і перебігу коронавірусної інфекції, розробити методи профілактики і лікування за для покращення безпеки людей і суспільства.

### 4.2. Основні завдання Проєкту

1. Провести клініко-статистичні та соціологічні дослідження, щодо особливостей стану здоров'я дітей і жінок, що зазнали інфікування коронавірусом.

2. З'ясувати, які генетичні предиктори виявляються в організмі дітей і жінок з коронавірусним інфікуванням та можуть бути діагностичними критеріями для попередньої оцінки ступеня тяжкості перебігу коронавірусної інфекції.

3. Дослідити значення епігенетичних факторів в поширенні коронавірусної інфекції серед дітей та жінок.

4. Вивчити роль медико-біологічних факторів, як факторів ризику перебігу коронавірусного інфікування та їх врахування для виділення дітей і жінок в групи ризику.

5. Визначити патогенетичне значення стану показників базового імунітету дітей та жінок груп ризику до та після інфікування.

6. Дослідити обмін вітаміну D в організмі дітей та жінок та з'ясувати патогенетичну роль цього вітаміну в сприянні проникненню вірусу в організм та вплив його обміну в організмі на можливість вірусного інфікування.

7. З'ясувати стан показників згортальної системи крові в організмі дітей та жінок до та після інфікування коронавірусом людини.

8. Розробити ефективні методи діагностики, профілактики та лікування коронавірусного інфікування у дітей та жінок для впровадження в систему охорони здоров'я України.

9. З'ясувати ефективність визначених генетичних предикторів, які виявляються в організмі дітей і жінок з коронавірусним інфікуванням, як діагностичні критерії для попередньої оцінки ступеня тяжкості перебігу коронавірусної інфекції.

10. Визначити стан показників імунітету дітей та жінок груп ризику після застосування розроблених заходів.

11. Дослідити обмін вітаміну D в організмі дітей та жінок після застосування розроблених заходів.

12. З'ясувати стан показників згортальної системи крові в організмі дітей та жінок після застосування розроблених заходів.

### 4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми

Здоров'я населення нашої країни в сучасних соціально-економічних умовах, мінливої екологічної ситуації та впливу різних факторів ризику знаходиться під загрозою. Серед нових загроз, які з'явилися в сучасних умовах стало поширення коронавірусного інфікування людей в світі та в нашій країні, в тому числі. Високі показники захворюваності та смертності при коронавірусному інфікуванні, відсутність ефективних доклінічних методів діагностики та методів профілактики і лікування становлять серйозну загрозу для безпеки людини та суспільства. Тому, актуальним є, насамперед, пошук сучасних доклінічних методів діагностики для прогнозування можливості зараження коронавірусом людини. Важливим є визначення факторів ризику які можуть впливати на клінічний перебіг коронавірусного інфікування. Проблема інфікування COVID-19 є надзвичайно важливою у жінок з погляду стану їх подальшого репродуктивного здоров'я та забезпечення майбутнього безпечного материнства. Такою ж важливою ця проблема є і щодо поширення інфікування COVID-19 у дітей, як майбутнього нації.

В науково-дослідній роботі досліджено значення генетичних предикторів щодо інфікування коронавірусом людини серед різних груп дітей та жінок в нашій країні. Визначено стан соматичного здоров'я дітей і соматичного здоров'я та стан репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку. Шляхом аналізу медико-біологічних та соціологічних факторів виділені групи

дітей та жінок, які частіше складають групу ризику щодо інфікування коронавірусом людини. На підставі дослідження стану різних органів і систем організму дітей і жінок, які захворіли на коронавірусну інфекцію та з'ясування взаємозв'язків з генетичними предикторами, що виявляються у цих категорій інфікованих визначені особливості та форми клінічного перебігу захворювання викликаного коронавірусом людини. З'ясована частота і структура епігенетичних факторів ризику, що можуть сприяти інфікуванню дітей і жінок коронавірусом людини. Проведені дослідження патогенетичного значення стану показників базового імунітету дітей та жінок груп ризику до та після інфікування. На підставі дослідження обміну вітаміну D в організмі дітей та жінок досліджуваних груп, з'ясоване патогенетична роль цього вітаміну в сприянні проникненню вірусу в організм та вплив стану обміну вітаміна D в організмі до та після інфікування. Досліджено стан показників згортальної системи крові в організмі дітей та жінок до та після інфікування коронавірусом людини.

- **Новизна Проєкту**

Вперше в результаті виконання досліджень проєкту з'ясовані патогенетичні взаємозв'язки між генетичними та іншими медико-біологічними і соціологічними факторами та станом соматичного здоров'я дітей і соматичного здоров'я та станом репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, що дозволило розробити методи діагностики, профілактики та лікування коронавірусного інфікування у дітей та жінок, що є надзвичайно важливим для безпеки суспільства.

- **Методологія дослідження**

Проведено анкетування та обстеження двох груп жінок фертильного віку та дітей (за допомогою і присутності батьків). Жінки та діти розподілені ще додатково на дві групи: 1-а – жінки та діти, які виділені в групу ризику щодо коронавірусного інфікування, 2-а – жінки та діти, які захворіли на коронавірусну інфекцію та видужали. Для проведення анкетування розроблена анкета окремо для жінок та окремо для дітей з переліком питань-відповідей, які включають соціологічні дані та наявність вірогідних факторів ризику, висвітлюють питання стану психоемоційного, соматичного та у жінок репродуктивного здоров'я, а також питання можливих шляхів зараження коронавірусом людини. Паралельно з проведенням анкетування жінкам і дітям проведено загально-клінічне обстеження, а також проведені спеціальні генетичні, імунологічні дослідження, визначені показники обміну вітаміну D в організмі та стан показників загортальної системи крові. Результати анкетування, клініко-лабораторних та проведених спеціальних досліджень внесені в пам'ять комп'ютера, що дозволило створити комп'ютерну базу даних та провести аналіз отриманих результатів. На підставі результатів проведених досліджень розроблена система профілактичних та лікувальних заходів для жінок і дітей груп ризику щодо інфікування коронавірусом людини. Отримані результати дослідження дозволили визначити основні фактори ризику, щодо інфікування коронавірусом людини жінок і дітей. Надані рекомендації щодо поширення коронавірусної інфекції серед жінок і дітей в Україні.

**5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:**

**5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту(із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)**

Результати проведених клініко-епідеміологічних та соціологічних досліджень дозволили визначити стан загального здоров'я у жінок, що зазнали інфікування коронавірусом, показники їх репродуктивного здоров'я та визначити клініко-статистичні, медико-біологічні, соціологічні та епігенетичні фактори ризику поширення коронавірусного інфікування. Зокрема, для поширення захворювання у жінок мають значення вік жінок, соціальний статус та умови праці, стресорні навантаження на організм та наявність шкідливих звичок. Аналіз показників характеру перебігу захворювання на коронавірус у обстежених жінок та потенційних шляхів зараження на коронавірусну інфекцію показав, що значний вплив на погіршення перебігу захворювання могли спричинити відвідування масових заходів (підвищує ризику в 1,5 рази) і стихійних ринків

(підвищує ризики в 2,25 рази), зміна роботи (підвищує ризики в 9,5 рази) і знаходження на роботі в одному приміщенні трьох і більше співробітників (підвищує ризики в 3 рази), а також поїздки родичів за кордон (підвищує ризики в 14,5 рази). Отримані дані вказують на те, що значною мірою на погіршення перебігу коронавірусної хвороби впливає швидкість розвитку симптомів та швидкість захворювання родичів жінок, особливо якщо в родині були померлі від коронавірусної інфекції (підвищує ризики в 2,1 рази). Результати досліджень дозволили отримати важливі дані, що повторні захворювання на коронавірусну інфекцію також підвищують шанси погіршення її перебігу. Для поширення захворювання у дітей мають значення негативні соціальні та санітарно-гігієнічні умови мешкання, рівень життя сім'ї дитини нижче прожиткового мінімуму та незадовільний матеріальний стан сім'ї в цілому, наявність супувної хронічної патології з хронічними вогнищами інфекції та несприятливих перинатальних факторів, шкідливі звички у батьків, частіше у вигляді тютюнопаління при якому діти були пасивними курцями. Аналіз показників характеру перебігу захворювання на коронавірус у обстежених дітей та потенційних шляхів зараження на коронавірусну інфекцію показав, що: незважаючи на перевагу хлопчиків серед опитуваних дітей різних областей України не встановлено статистично вірогідного зв'язку впливу чоловічої статі на захворюваність COVID-19 у дітей, шанси інфікування на коронавірус серед дітей, які мешкають в місті порівняно з сільською місцевістю, в 7,9 разів вище, вірогідність захворювання на коронавірус (в 7,7 разів) вища у дітей, в сім'ях яких доход складав нижче в 1,5-2 рази рівня прожиткового мінімуму, в разі коли діти не оздоровлювались та не приймали вітамін Д ризик захворювання на коронавірус у них збільшувався відповідно в 4,9 та 3,8 рази, діти, що мали супутній хронічний тонзиліт мали вірогідність захворіти в 2,9 рази вище.

На основі аналізу показників захворюваності жінок фертильного віку та дітей у різних регіонах України було розроблено формулу оцінки можливості системи охорони здоров'я, надання допомоги щодо протидії поширенню та боротьбі із наслідками коронавірусної хвороби в регіонах України. Також на основі аналізу результатів підрахунків за розробленою формулою була додатково розроблена модель прогнозування ефективності реагування системи охорони здоров'я з можливістю її вільного масштабування для будь-якого регіону України та країни в цілому. Аналіз отриманих даних від обрахунку за допомогою розробленої формули дав можливість оцінити обсяг необхідних фінансових механізмів регулювання роботи системи охорони здоров'я в умовах децентралізації та пандемії коронавірусу в Україні.

За результатами генетичних досліджень отримано дані про розподіл генотипів та алельних варіантів можуть бути використані в якості контролю для подальших досліджень за схемою випадок-контроль. Створено Біобанк і проведено виділення та очищення ДНК з біологічного матеріалу (лейкоцитів периферійної крові пацієнтів), розроблено діагностичні методики та проведено генотипування для аналізу генотипів за поліморфними локусами *ACE1* (I/D) 17:61565890; *IFNL4*ss469415590 ΔG/TT, *IL6* 7:22766840 -174 G/C. Розроблено робочу діагностичну методику – та прототип тест системи для аналізу поліморфізму I/D гена *ACE1*. Встановлено негативну кореляцію між носійством поліморфного генотипа II гена *ACE1* (I/D) та чутливістю до інфікування вірусом SARS-CoV-2 серед населення України та інших країн Європи. Таким чином, даний поліморфізм можна розглядати в якості прогностичного генетичного маркера індивідуальної чутливості до інфікування SARS-CoV-2. Аналіз розподілу генотипів за поліморфізмом *ACE1* поліморфізм I/D у жінок з легким та ускладненим перебігом захворювання на COVID-19 встановив достовірну різницю за розподілом генотипів серед носіїв алеля D, що може бути використаним в якості генетичного маркера тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 у жінок репродуктивного віку (OR=0.439; CI 0.1967- 0.9797). Виявлене вкорочення відносної середньої довжини теломер у жінок, що перехворіли на COVID-19 може бути свідченням впливу на епігенетичну регуляцію, що, в свою чергу, може безпосередньо спричинювати ерозію (зміну просторової структури теломер) в клітинах крові, зокрема, в лейкоцитах і бути прогностичним маркером для оцінки ризику тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 та ризику розвитку пост-ковідного синдрому, як можливої причини передчасного старіння у жінок репродуктивного віку. Також T-клітини з короткими теломерами можуть спричинювати обмеження адаптивного імунітету проти SARS-CoV-2. Спостерігалась тенденція до зниження частки носіїв алеля T (TT+TC) – 54 % в групі пацієнтів з ускладненнями в анамнезі у порівнянні з часткою індивідів з такими ж генотипами в групі дітей без ускладнень –

80%. Знижена частка дітей-носіїв протекторного алеля T який призводить до продукції інтерферону λ4в не гематологічних клітинах і, зокрема, в клітинах бронхіального епітелію, що може призводити до ураження легенів, які спостерігаються в даній групі дітей. Запропоновані маркери спадкової схильності можуть бути використані для прогнозу перебігу захворювання на COVID-19 серед дітей та жінок репродуктивного віку.

Раннє виявлення позитивних та субпозитивних значень IgM може дозволити вчасно запідозрити ранній етап інфікування на коронавірус. Рівні CD25 (розчинного рецептору до IL-2) підвищені у жінок та дітей, що перехворіли порівняно із здоровими індивідуумами. Їх рівні збільшені особливо у дітей та жінок із важким перебігом інфекції, злущування рецепторів робить лімфоцити нечутливими до дії IL-2, що є саморегуляцією імунної системи від надмірної активації. Рівні інтерлейкіну-8 знижені у дітей і жінок що перехворіли на COVID-19 порівняно із здоровими індивідуумами. Їх рівні значно знижені у дітей і жінок із важким перебігом інфекції, що може свідчити про виснаження активаційних ланок та перевагу супресорної регуляції внаслідок сильної активації імунної системи. Надмірна активація природніх ланок може призводити до погіршення стану організму та уповільнювати формування специфічної відповіді у захворілих. Важкість перебігу коронавірусної інфекції у жінок та дітей впливає на подальший стан імунної системи та часто викликає виснаження ланок природньої резистентності. У жінок що перехворіли на SARS-CoV-2 у легкій формі було виявлено виснаження ланки НК та НКТ лімфоцитів. Цей стан може призводити до подальшої високої чутливості до інфекцій і потребує розробки терапевтичних заходів для його коригування. Виразна лімфопенія, що спостерігається під час SARS-CoV-2 є залежною від тяжкості перебігу коронавірусного інфікування, а також є предикативним маркером несприятливого клінічного перебігу хвороби.

Проведені дослідження рівня вітаміну D у жінок вікових груп до 30 років та після 30 років з легким і середнім перебігом хвороби показали, що у жінок, які перенесли коронавірусне інфікування спостерігається дефіцит вітаміну D, який переважав над нормативними значеннями від 48 % до 80 %; а у дітей з важкою формою хвороби – 100 %. Визначення взаємозв'язків різних досліджуваних показників виявило корелятивний зв'язок між значенням показників концентрації імуноглобулінів до коронавірусу з показниками концентрації вітаміну D у обстежених жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування. У жінок і дітей, що перенесли коронавірусне інфікування в організмі у спостерігається недостатність вітаміну D, що потребує розробки лікувальних заходів для корекції цієї недостатності.

Перенесене коронавірусне інфікування змінює систему згортання крові в організмі жінок і дітей, що проявляється підвищенням рівня креатинкінази в плазмі крові. Більш ніж у 40 % обстежених жінок віком після 30 років спостерігалось підвищення рівня лактатдегідрогенази та креатинкінази при легкому і середньому перебігу хвороби. У дітей, що перенесли коронавірусне інфікування віком 11-18 років спостерігається найбільш суттєве підвищення рівня лактатдегідрогенази, яке виявлено при тяжкому перебігу хвороби у 75 % дітей, що перехворіли на коронавірусне інфікування. Отримані дані кореляційних взаємозв'язків між рівнем креатинкінази та лактатдегідрогенази у жінок фертильного віку, що перенесли коронавірусне інфікування вказують на більшу вірогідність розвитку кардіологічних порушень при прогнозі віддалених результатів перенесеної коронавірусної хвороби у жінок вікової групи після 30 років, та більшу вірогідність розвитку неврологічних порушень у жінок у віці до 30 років.

Тому, жінки репродуктивного віку, які перенесли коронавірусне інфікування мають бути віднесені до групи ризику появи кардіологічної патології при найбільш типовими віддаленими змінами в стані серцево-судинної системи у жінок, що перенесли коронавірусне інфікування можуть бути гіпертрофія лівого шлуночка, потовщення міжшлуночкової перетинки, збільшення тиску в легеневій артерії та зменшення фракції викиду лівого шлуночка.

На підставі проведених досліджень Результати досліджень впроваджені в практику роботи лікувальних закладів України.

**5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами**

**5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)**

Виявлені особливості поширеності інфікування на SARS-Cov2 серед жінок та дітей в Україні. Розроблена формула оцінки можливості системи охорони здоров'я, надання допомоги щодо протидії поширенню та боротьбі із наслідками коронавірусної хвороби дозволяє оцінити обсяг необхідних фінансових механізмів регулювання роботи системи охорони здоров'я в умовах децентралізації та пандемії коронавірусу в Україні. Взаємозв'язок між поліморфізмом *ACE1 I/D* та показниками захворюваності, смертності від COVID-19 може бути генетичним маркером прогнозу поширеності COVID-19 в популяції. Визначені особливості стану імунітету дадуть можливість детально проаналізувати причини відмінностей імунної відповіді та взаємозв'язок особливостей стану імунітету з іншими досліджуваними факторами. Дослідження концентрації вітаміну Д в організмі жінок та дітей дозволили визначити наявність недостатності цього вітаміну, що дозволить модифікувати схеми лікування, особливо у період реконвалесценції. Аналіз показників креатинкінази показали наявність високого ризику пошкодження легеневої та серцевої тканин в період реконвалесценції, що визначає особливості спостереження за хворими в період після виписки з лікувального закладу. Віддаленими змінами в стані серцево-судинної системи у жінок, що перенесли COVID-19 можуть бути гіпертрофія лівого шлуночка, потовщення міжшлуночкової перетинки, збільшення тиску в легеневій артерії та зменшення фракції викиду лівого шлуночка. Розроблені ефективні методи діагностики, профілактики та лікування коронавірусного інфікування у дітей та жінок, ефективність яких підтверджена клінічно, проведеними імунологічними дослідженнями, дослідженням обміну вітаміну Д та станом згортальної системи крові.

**5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.**

Отримані дані дають можливості для рекомендацій карантинного спостереження для певних груп жінок та дітей, що зменшує навантаження на економіку країни та в подальшому дозволить працювати громадським закладам. Проведені дослідження щодо поширеності коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні, дослідження визначених генетичних маркерів, показників стану імунітету, обміну вітаміну Д в організмі та визначення стану згортальної системи крові та серцево-судинної системи дозволять розробити ефективні методи діагностики, профілактики та лікування коронавірусного інфікування у жінок та дітей груп ризику щодо можливості коронавірусного інфікування для впровадження в систему охорони здоров'я України.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

**Науковий керівник Проєкту**

Керівник відділення «Проблем здоров'я жінки фертильного віку», заступник директора інституту,  
д.м.н., професор  
Василь ПОДОЛЬСЬКИЙ

