



*colloquium-journal*

*ISSN 2520-6990*

*Międzynarodowe czasopismo naukowe*

**Medical sciences  
Biological sciences**

**№48(241) 2025  
Część 2**



*colloquium-journal*

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Colloquium-journal №48 (241), 2025

Część 1

(Warszawa, Polska)

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak**  
**Ewa Kowalczyk**

Rada naukowa

- **Dorota Dobija** - profesor i rachunkowości i zarządzania na uniwersytecie Koźmińskiego
- **Jemielniak Dariusz** - profesor dyrektor centrum naukowo-badawczego w zakresie organizacji i miejsc pracy, kierownik katedry zarządzania Międzynarodowego w Ku.
- **Mateusz Jabłoński** - politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki.
- **Henryka Danuta Stryczewska** – profesor, dziekan wydziału elektrotechniki i informatyki Politechniki Lubelskiej.
- **Bulakh Iryna Valerievna** - profesor nadzwyczajny w katedrze projektowania środowiska architektonicznego, Kijowski narodowy Uniwersytet budownictwa i architektury.
- **Leontiev Rudolf Georgievich** - doktor nauk ekonomicznych, profesor wyższej komisji atestacyjnej, główny naukowiec federalnego centrum badawczego chabarowska, dalekowschodni oddział rosyjskiej akademii nauk
- **Serebrennikova Anna Valerievna** - doktor prawa, profesor wydziału prawa karnego i kryminologii uniwersytetu Moskiewskiego M.V. Lomonosova, Rosja
- **Skopa Vitaliy Aleksandrovich** - doktor nauk historycznych, kierownik katedry filozofii i kulturoznawstwa
- **Pogrebnaya Yana Vsevolodovna** - doktor filologii, profesor nadzwyczajny, stawropolski państwowy Instytut pedagogiczny
- **Fanil Timeryanowicz Kuzbekov** - kandydat nauk historycznych, doktor nauk filologicznych. profesor, wydział Dziennikarstwa, Bashgosuniversitet
- **Aliyev Zakir Hussein oglu** - doctor of agricultural sciences, associate professor, professor of RAE academician RAPVHN and MAEP
- **Kanivets Alexander Vasilievich** - kandydat nauk technicznych, profesor nadzwyczajny Wydział Agroiżynierii i Transportu Drogowego, Państwowy Uniwersytet Rolniczy w Połtawie
- **Yavorska-Vitkovska Monika** - doktor edukacji, szkoła Kuyavsky-Pomorsk w bidgoszczu, dziekan nauk o filozofii i biologii; doktor edukacji, profesor
- **Chernyak Lev Pavlovich** - doktor nauk technicznych, profesor, katedra technologii chemicznej materiałów kompozytowych narodowy uniwersytet techniczny ukrainy „Politechnika w Kijowie”
- **Vorona-Slivinskaya Lyubov Grigoryevna** - doktor nauk ekonomicznych, profesor, St. Petersburg University of Management Technologia i ekonomia
- **Voskresenskaya Elena Vladimirovna** doktor prawa, kierownik Katedry Prawa Cywilnego i Ochrony Własności Intelektualnej w dziedzinie techniki, Politechnika im. Piotra Wielkiego w Sankt Petersburgu
- **Tengiz Magradze** - doktor filozofii w dziedzinie energetyki i elektrotechniki, Georgian Technical University, Tbilisi, Gruzja
- **Usta-Azizova Dilnoza Ahrarovna** - kandydat nauk pedagogicznych, profesor nadzwyczajny, Tashkent Pediatric Medical Institute, Uzbekistan
- **Oktay Salamov** - doktor filozofii w dziedzinie fizyki, honorowy doktor-profesor Międzynarodowej Akademii Ekoenergii, docent Wydziału Ekologii Azerbejdżańskiego Uniwersytetu Architektury i Budownictwa
- **Karakulov Fedor Andreevich** – researcher of the Department of Hydraulic Engineering and Hydraulics, federal state budgetary scientific institution "all-Russian research Institute of hydraulic Engineering and Melioration named after A. N. Kostyakov", Russia.
- **Askaryants Wiera Pietrowna** - Adiunkt w Katedrze Farmakologii, Fizjologia. Taszkencki Pediatryczny Instytut Medyczny. miasto Taszkent

    SlideShare



INDEX  
INTERNATIONAL



COPERNICUS

 НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
LIBRARY.RU

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

E-mail: [info@colloquium-journal.org](mailto:info@colloquium-journal.org)

<http://www.colloquium-journal.org/>

# CONTENTS

## BIOLOGICAL SCIENCES

<b>Яворська В., Юр'єва Л. М.</b> ВПЛИВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЖІНКИ.....	5
<b>Veronika Y., Yurieva L.M.</b> THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM.....	5

## MEDICAL SCIENCES

<b>Harasym M. Y., Iiunska P. D., Reva V.B.</b> MODERN PRINCIPLES AND METHODS OF TREATMENT OF TUMOR DISEASES .....	9
<b>Buzdugan I., Mohyla Yu.</b> THE PREVALENCE OF PEPTIC ULCER OF THE GASTRIC DUODENUM IS COMBINED WITH DIABETES TYPE 2 .....	12
<b>Antoniv A.A., Antoniv N.A.</b> DIETARY STRATEGIES FOR MANAGING METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE: CURRENT EVIDENCE AND FUTURE DIRECTIONS .....	15
<b>Antoniv A.A., Antoniv N.A.</b> MILK THISTLE IN LIVER DISEASE THERAPY: CURRENT INSIGHTS AND FUTURE PERSPECTIVES .....	18
<b>Антоніє А.А., Антоніє Н.А.</b> РОЗТОРОПША ПЛЯМИСТА У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ.....	18
<b>Shakhrai V. Y., Boiko N.O., Lukinchuk Y. M., Zabava S. T., Honcharuk L.M., Andrushchak M.O.</b> CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS .....	21
<b>Boichuk O.M., Dronyk I.I., Lopushniak L.Ya., Mandziuk T.B., Biletska D.I.</b> THE VOMERONASAL ORGAN – A MODERN PERSPECTIVE (Literature Review).....	24
<b>Бойчук О.М., Дроник І.І., Лопушняк Л.Я., Мандзюк Т.Б., Білецька Д.І.</b> ВОМЕРО-НАЗАЛЬНИЙ ОРГАН – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД (огляд літератури) .....	24
<b>Melenko S.R., Hlushak N.S., Grezhynets M. V.</b> HIV EPIDEMIOLOGY IN UKRAINE AND EASTERN EUROPE, THE INFLUENCE OF MIGRATION PROCESSES ON HIV CO-INFECTIONS .....	30
<b>Дудка Т.В., Заяць М.В.</b> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОМЕХАНІЗМ ТА КЛІНІЧНУ КАРТИНУ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА-КОНОВАЛОВА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	33
<b>Dudka T.V., Zayats M.V.</b> CURRENT VIEWS ON THE PATHOMECHANISM AND CLINICAL PICTURE OF WILSON-KONOVAL'S DISEASE (LITERATURE REVIEW).....	33
<b>Кукса А.Є., Юр'єва Л.М.</b> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ .....	36
<b>Kuksa A.E., Yurieva L.M.</b> MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF POLYCYSTIC OVARY SYSTEM .....	36
<b>Осовська Н.В., Куруц М.В., Сорохан В.Д.</b> ПРОБЛЕМАТИКА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ А.....	40
<b>Osovskaya N.V., Kuruts M.V., Sorokhan V.D.</b> PROBLEMS OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS A.....	40

<b>Легай А., Юр'єва Л.М.</b> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ. ....	43
<b>Lehai A., Yurieva L.M.</b> MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF UTERINE LEIOMYOMA .....	43
<b>Тарнавська С.І., Майкан А.В.</b> МАРКЕРИ ТЯЖКОСТІ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ.....	47
<b>Tarnavska S.I., Maikan A.V.</b> MARKERS OF SEVERITY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN.....	47
<b>Дудка Т.В., Мартинюк Ю.В., Машкевич А.О.</b> ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ АЛАГІЛЯ. ПАТОГЕНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	49
<b>Dudka T., Martyniuk Yu., Mashkevych A.</b> FEATURES OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ALAGUILE SYNDROME. PATHOGENESIS OF THE DISEASE (LITERATURE REVIEW).....	49
<b>Ерманов Р.Т., Худаєрова М.Б.</b> КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ.....	52
<b>Ermanov R.T., Khudaerova M.B.</b> CLINICAL SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIENCY FOR CHILDREN'S HEALTH.....	52
<b>Тарнавська С.І., Макаранюк Кх.-М.В., Мисіурка В.В., Чолан Кх.Р.</b> BIOLOGICALLY INACTIVE GROWTH HORMONE SYNDROME IN CHILDREN: DIAGNOSIS, TREATMENT, AND SOCIAL ADAPTATION (LITERATURE REVIEW) .....	55
<b>Навчук І.В., Навчук Г.В., Собко Д.І.</b> PREFECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE RURAL POPULATION .....	57
<b>Telman D., Obrebskyi Y., Melenko S.</b> BACTERIOPHAGES AS AN ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS: A REVIEW OF MODERN LITERATURE SOURCES .....	59
<b>Тарнавська С.І., Муравел Кх. І., Патраш К.Г., Юрик О.В.</b> CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME (LITERATURE REVIEW).....	62
<b>Проніна А., Райська Д.О., Попович А.В., Поліщук О.Ю</b> МЕДИЧНА ТА СОЦІАЛЬНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ТРАВМАХ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОГО АПАРАТУ .....	64
<b>Pronina A., Raiska D.O., Popovich A.V., Polishchuk O.Yu</b> MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION FOR DISEASES AND INJURIES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM .....	64
<b>Андриєтс А.В., Сохатська А.В.</b> LEVEL OF AWARENESS AMONG ADOLESCENT GIRLS ABOUT GENITAL INFECTIONS AND THEIR IMPACT ON GYNECOLOGICAL HEALTH (RESEARCH RESULTS) .....	67
<b>Mandryk O., Tanasesku D., Shkvarchuk V.</b> ALPORT SYNDROME: NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTISYSTEM DISEASE ( LITERATURE REVIEW ) .....	70

<b>Chornenka Zh.A.</b> FEATURES OF DEMODECIS IN PREGNANT WOMEN: SYMPTOMS, TREATMENT, PREVENTION .....	72
<b>Yakovets K.I.</b> ADHESIVE OTITIS: CAUSES AND TREATMENT .....	75
<b>Шахова О.О, Горячківська О.О, Мельніченко Г.М, Ятчук Е.М</b> СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	77
<b>Shakhova O.O., Goryachkivska O.O, Melnichenko G.M, Yatchuk E.M</b> CURRENT ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN. TACTICS OF MANAGEMENT OF A SICK CHILD WITH CARDIOMYOPATHY (LITERATURE REVIEW) .....	77
<b>Bukach O.P., Havrylova A. R., Riabushenko. M. V.</b> SIMULATION TRAINING IN UKRAINE: MODERN APPROACHES AND DEVELOPMENT PROSPECTS.....	80
<b>Гулюк С.А., Шнайдер С.А., Дєньга О.В.,</b> АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА РІВЕНЬ ПЕЧІНКОВИХ МАРКЕРІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА ДИСБІОЗУ .....	84
<b>Guliuk S.A., Shneider S.A., Dienha O.V.</b> ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS MEASURES ON THE LEVEL OF LIVER MARKERS IN RAT BLOOD SERUM IN THE BACKGROUND OF MODELING IMMUNODEFICIENCY AND DYSBIOSIS	84

## **PSYCHOLOGICAL SCIENCES**

<b>Крупик С., Кізь О.</b> ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ, МЕХАНІЗМІВ ТА ФАКТОРІВ РОЗВИТКУ КРИТИЧНОГО МИСЛЕННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ .....	89
<b>Krupyk S., Kiz O.</b> THEORETICAL ANALYSIS OF PSYCHOLOGICAL FEATURES, MECHANISMS AND FACTORS OF CRITICAL THINKING DEVELOPMENT IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN .....	89

## BIOLOGICAL SCIENCES

**Яворська Вероніка**

здобувачка вищої медичної освіти, 4 курс  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

**Юр'єва Ліля Миколаївна**

к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти  
кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331871>

### ВПЛИВ АНТИДЕПРЕСАНТІВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ ЖІНКИ

Veronika Yavorska

student of higher medical education, 4<sup>th</sup> year  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

**Yurieva Lilia** Mykolaivna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Higher Educational Establishment  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

### THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

#### **Анотація:**

У статті розглянуто взаємозв'язок між застосуванням антидепресантів та функціональним станом репродуктивної системи жінки. Зокрема, проаналізовано можливі гормональні зміни, порушення менструального циклу, зниження фертильності та сексуальної функції, які можуть виникати під впливом препаратів групи СІЗЗС та інших психотропних засобів. Особливу увагу приділено ризикам, пов'язаним із застосуванням антидепресантів під час вагітності, включаючи негативний вплив на плід та можливі ускладнення неонатального періоду. Наведено дані сучасних досліджень, які дозволяють краще зрозуміти механізми дії цих препаратів та їхній потенційний вплив на репродуктивне здоров'я жінки.

#### **Abstract:**

The article examines the relationship between the use of antidepressants and the functional state of the female reproductive system. In particular, it analyzes possible hormonal changes, menstrual cycle disorders, decreased fertility and sexual function, which may occur under the influence of SSRIs and other psychotropic drugs. Special attention is paid to the risks associated with the use of antidepressants during pregnancy, including negative effects on the fetus and possible complications of the neonatal period. The data of modern studies are presented, which allow a better understanding of the mechanisms of action of these drugs and their potential impact on the reproductive women's health.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я, антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, фертильність, вагітність, гормональні порушення.

**Key words:** reproductive health, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, fertility, pregnancy, hormonal disorders.

**Вступ.** У сучасному світі психоемоційні розлади, зокрема депресія, є серйозною медико-соціальною проблемою, яка значно впливає на якість життя жінок репродуктивного віку. Для корекції таких станів широко застосовуються антидепресанти, переважно селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), які вважаються безпечними та ефективними засобами першої лінії [1, 3]. Водночас накопичуються дані, що свідчать про потенційний негативний вплив цих препаратів на функціонування репродуктивної системи жінки. Зокрема, спостерігається порушення менструального циклу, зниження лібідо, а також

труднощі із зачаттям, що може бути зумовлено змінами у гормональному статусі або впливом на центральні нейромедіаторні механізми [5, 8].

Особливої уваги заслуговує вплив антидепресантів під час вагітності. Результати клінічних досліджень вказують на можливі ризики для плода, включаючи порушення серцево-судинного розвитку [2, 6], підвищення ймовірності передчасних пологів [4], а також неонатальний дистрес, пов'язаний з відміною препарату [9]. У цьому контексті важливо зважено підходити до призначення психофармакологічної терапії жінкам дітородного віку,

враховуючи потенційні довгострокові наслідки для репродуктивного здоров'я та потомства.

Зважаючи на зростання частоти діагностування депресивних станів серед жінок репродуктивного віку, а також тенденцію до хронізації цих розладів, дослідження впливу антидепресантів на жіночу фертильність, вагітність та розвиток плода є надзвичайно актуальним і має практичну значущість для акушерсько-гінекологічної та психіатричної практики [7, 10, 13].

**Мета дослідження:** Висвітлити сучасні дані літератури щодо впливу антидепресантів на репродуктивну функцію жінки, а також проаналізувати можливі перинатальні ризики, пов'язані із застосуванням цих препаратів під час вагітності.

**Матеріали та методи:** З метою повного розкриття теми та комплексного аналізу впливу антидепресантів на репродуктивну систему жінки було застосовано метод системного аналізу наукової літератури. У ході дослідження опрацьовано результати клінічних і експериментальних робіт сучасних авторів, опублікованих у провідних міжнародних базах медичних даних, таких як PubMed, ScienceDirect, BMJ, Oxford Academic, Cochrane Library та інші. Відбір джерел здійснювався з урахуванням актуальності публікацій, наукової новизни та достовірності отриманих результатів. Особлива увага приділялася дослідженням, що містили дані щодо фертильності, менструальних порушень, перинатальних ускладнень і неонатальних наслідків при застосуванні антидепресантів у жінок репродуктивного віку.

**Результати дослідження та їх обговорення:** Антидепресанти, особливо селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), є однією з найбільш часто призначуваних груп препаратів серед жінок репродуктивного віку, включаючи період вагітності та післяпологовий період. У зв'язку з цим важливим є вивчення потенційних ризиків та впливу цих препаратів як на загальний стан жінки, так і на її репродуктивне здоров'я та розвиток плода.

Антидепресанти впливають на серотонінергічну передачу в центральній нервовій системі, що є основою їх терапевтичного ефекту при депресії. Проте серотонін відіграє також важливу роль у регуляції гормонального фону, апетиту, сну, болю та судинного тону. Підвищення рівня серотоніну через блокаду його зворотного захоплення може мати як позитивні, так і негативні наслідки для жінок. Наприклад, було показано, що використання СІЗЗС асоціюється з підвищеним ризиком післяпологової кровотечі, ймовірно через серотонін-залежні механізми, що впливають на агрегацію тромбоцитів [2], що є особливо небезпечним у акушерській практиці.

У вагітних жінок, які приймають СІЗЗС, спостерігається підвищений ризик передчасних пологів [4] та затримки внутрішньоутробного розвитку [1]. Дослідження показали, що депресія сама по собі є фактором ризику передчасних пологів, але використання СІЗЗС, зокрема у третьому триместрі, додатково збільшує цей ризик [4].

Використання СІЗЗС під час вагітності пов'язане з неонатальним синдромом адаптації, що включає симптоми збудження ЦНС, гіпотонію, тремор, порушення дихання та годування [3], [10]. Ці ефекти найчастіше спостерігаються при застосуванні антидепресантів у пізні терміни вагітності [11].

Дискусійним залишається питання тератогенності антидепресантів. Деякі дослідження не виявили значного зростання ризику серйозних вроджених вад при застосуванні СІЗЗС у першому триместрі [16], тоді як інші вказують на асоціацію між прийомом певних препаратів (наприклад, пароксетину) та ризиком вроджених вад серця [7], [8], [13]. Особливо варто зазначити, що у великих когортних дослідженнях спостерігалось незначне, але статистично значуще зростання ризику кардіальних дефектів [5], [12], хоча інші автори надають дані, що свідчать про мінімальний загальний ризик [14].

Серед інших потенційних ускладнень — розвиток персистоуючої легеневої гіпертензії новонароджених (ПЛГН), яка асоціюється з прийомом СІЗЗС у пізньому терміні вагітності [6]. Також виявлено, що внутрішньоутробне експонування антидепресантам може змінювати поведінкові реакції новонароджених та збільшувати ризик потреби в інтенсивній неонатальній терапії [9].

Незважаючи на наявні ризики, важливо розглядати терапію антидепресантами у вагітних жінок крізь призму балансу користі і шкоди. Недолікована депресія є серйозним станом, що може призводити до зловживання психоактивними речовинами, суїцидальної поведінки та поганого материнського догляду за немовлям [10]. Тому повне уникнення антидепресантів не завжди є виправданим. Більш того, деякі дослідження підтверджують відсутність значущого підвищення ризику основних вроджених вад при застосуванні СІЗЗС за умови ретельного нагляду [16].

Крім фізіологічних наслідків, важливо враховувати й епідеміологічні аспекти. Наприклад, згідно з результатами великого когортного дослідження, антидепресанти є одними з найбільш часто призначуваних медикаментів під час вагітності у країнах з високим рівнем доходу [5][15]. Це зумовлює необхідність продовження досліджень для створення чітких клінічних настанов, що врахуватимуть як фармакологічні властивості препаратів, так і індивідуальні особливості жінки.

Також препарати можуть мати помітний вплив на менструальний цикл жінки. Серотонін бере участь у регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової осі, яка контролює менструальний цикл. Порушення рівнів серотоніну, спричинене прийомом антидепресантів, може призвести до аменореї, олігоменореї або нерегулярних менструацій. Деякі жінки, які приймають СІЗЗС, повідомляють про подовження або скорочення циклів, зміну характеру кровотечі або повну їх відсутність. Крім того, доведено, що зміни настрою, пов'язані з менструальним циклом, можуть погіршуватися або, навпаки, пом'якшуватися під дією антидепресантів, залежно від гормонального статусу жінки та типу препарату

[17]. Також важливо враховувати гормональну чутливість, що може бути змінена під дією антидепресантів, особливо під час пременструального дисфоричного розладу або у перименопаузі [18]. Дослідження також демонструють, що жіночі статеві гормони, зокрема естрогени, мають модуляторну дію на серотонінергічну систему, і це може посилювати або зменшувати клінічний ефект антидепресантів [19].

**Висновки:** Антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, демонструють складний та багатогранний вплив на організм жінки. Хоча вони суттєво покращують психоемоційний стан, їх застосування під час вагітності пов'язане з низкою потенційних ускладнень як для матері, так і для дитини, включаючи неонатальні розлади адаптації, ризик передчасних пологів, вроджені вади та персистуючу легенеvu гіпертензію новонароджених. Проте депресія також несе загрозу перебігу вагітності та материнському здоров'ю, тому терапевтичне рішення має бути індивідуалізованим. Збалансоване призначення антидепресантів із дотриманням принципів доказової медицини є ключем до збереження здоров'я жінки та новонародженого.

#### Список використаних джерел:

1. Malm H. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcome. *Ther Drug Monit.* 2012 Dec;34(6):607-14. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182763ce0. PMID: 23111680.
2. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, Rothman KJ. Use of Antidepressants Near Delivery and Risk of Postpartum Hemorrhage: Cohort Study of Low Income Women in the United States. *BMJ.* 2013 Aug 21;347:f4877. doi: 10.1136/bmj.f4877. PMID: 23974609; PMCID: PMC3758993.
3. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, Steiner M, Mousmanis P, Cheung A. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2013 Apr;74(4):e309-20. doi: 10.4088/JCP.12r07967. PMID: 23656857.
4. Yonkers KA, Norwitz ER, Smith MV, Lockwood CJ, Gotman N, Luchansky E, Lin H, Belanger K. Depression and serotonin reuptake inhibitor treatment as risk factors for preterm birth. *Epidemiology.* 2012 Sep;23(5):677-85. doi: 10.1097/EDE.0b013e31825838e9. PMID: 22627901; PMCID: PMC3491959.
5. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM, Mogun H, Hernández-Díaz S. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014 Jun 19;370(25):2397-407. doi: 10.1056/NEJMoa1312828. PMID: 24941178; PMCID: PMC4141985.
6. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):579-87. doi: 10.1056/NEJMoa052744. PMID: 16467545.

7. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, Pugni L, Arnon J, Einarson TR, Koren G. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2008 May;165(6):749-52. doi: 10.1176/appi.ajp.2008.07081279. PMID: 18413706.

8. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jun;84(6):23-7. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60542-0. PMID: 19486714; PMCID: PMC2690374.

9. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Aug;63(8):898-906. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.898. PMID: 16894067.

10. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA.* 2005 May 18;293(19):2372-83. doi: 10.1001/jama.293.19.2372. PMID: 15900009.

11. Källén B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Apr;158(4):312-6. doi: 10.1001/archpedi.158.4.312. PMID: 15066871.

12. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009 Sep 23;339:b3569. doi: 10.1136/bmj.b3569. PMID: 19776169; PMCID: PMC2749726.

13. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28;356(26):2684-92. doi: 10.1056/NEJMoa067407. PMID: 17596601.

14. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007 Jun 28;356(26):2675-83. doi: 10.1056/NEJMoa067407. PMID: 17596602.

15. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, Walker M. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):897-905. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.083. PMID: 16846576.

16. Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry.* 2009 Apr;54(4):242-6. doi: 10.1177/070674370905400407. PMID: 19321036.

17. Clayton AH, Kornstein SG. Menstrual cycle-related mood disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2002 Dec;4(6):474-81. doi: 10.1007/s11920-002-0082-0. PMID: 12441096.

18. Kulkarni J, Hayes E. Hormones and depression: Time for new treatment paradigms? *Med J Aust.* 2019 Sep;211(6):274-275.e1. doi: 10.5694/mja2.50256. PMID: 31535920.

19. Douma SL, Husband C, O'Donnell ME, Barwin BN, Woodend AK. Estrogen-related mood disorders: reproductive life cycle factors. *Adv Nurs Sci.* 2005 Apr-Jun;28(2):E1-12. doi: 10.1097/00012272-200504000-00004. PMID: 15834253.

# MEDICAL SCIENCES

*Harasym M. Y.*

*Iiunska P. D.*

*6th year students*

*Reva V.B.*

*Associate Professor of the Department of Surgery #2*

*Bukovinian State Medical University*

*Chernivtsi, Ukraine*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331883>

## MODERN PRINCIPLES AND METHODS OF TREATMENT OF TUMOR DISEASES

### **Abstract:**

*Gastric cancer and colorectal cancer are the most common oncological diseases of the digestive system. In the era of minimally invasive surgery, open methods of surgical treatment of cancer are used less and less. Today, laparoscopic and robotic methods of surgical treatment are the most common methods. When comparing these methods with each other, each has its own advantages and disadvantages, but both have tremendous advantages over open surgical procedures for gastric and rectal cancer.*

**Keywords:** *gastric cancer, colorectal cancer, laparoscopic surgery, robotic surgery.*

**Materials and Methods:** We conducted a literature review based on articles published in PubMed databases over the past 10 years. We analyzed information on the introduction of robotic and laparoscopic methods of surgical treatment of oncological processes in the stomach and colorectal area.

**Objective:** to analyze the literature, research and determine the advantages and disadvantages of various methods of surgical treatment of gastric and colorectal cancer.

**Relevance:** Gastric cancer ranks fifth in the prevalence of malignant tumors and is the third cause of cancer death. The annual incidence varies worldwide, with an incidence of 15-20 cases per 100,000 population [1]. The highest rates of gastric cancer morbidity and mortality are reported in East and West Asia, Latin America, and some Eastern European countries [2].

Gastric resection or radical gastrectomy with adequate lymphadenectomy and perioperative chemotherapy are the main treatments for localized gastric cancer (stage IB-III). A standard D2 lymphadenectomy with more than 16 lymph nodes removed is recommended [1,3].

Many studies have shown the advantages of laparoscopic gastrectomy over open surgery in terms of less intraoperative blood loss, less postoperative pain, early recovery of bowel function, and shorter hospital stay.

Robotic gastrectomy is becoming more common and overcoming the technical limitations of laparoscopic surgery. Robotic surgery offers new features such as 3D stereoscopic HD view with magnification, seven degrees of freedom of instrument movement, shorter learning curve, and improved operator dexterity when fine manipulation is required [1].

**Discussion:** In a literature review, Zizzo M et al. found a shorter duration of surgery and a higher risk of intraoperative bleeding in patients undergoing laparoscopic gastrectomy. The main advantages of the robotic method were a better three-dimensional surgical field,

which was increased by 10-15 times, which helps surgeons to have a more direct and clear view of blood vessels and surrounding tissues, as well as to identify the structures of various tissues.

Despite a statistically significant increase in the number of lymph nodes removed in the robotic gastrectomy group compared to the laparoscopic gastrectomy group, there was no difference between the two groups in terms of overall survival, disease-free survival, or recurrence rate [2].

The authors of Guerrini GP and others conducted a study where they found that the average operating time is usually longer when performing robotic surgery than laparoscopic gastrectomy. However, it has been shown that the duration of the operation can be reduced by improving the professional skills of surgeons. It was also confirmed that the use of the robotic approach is associated with a significant reduction in the average intraoperative blood loss. There was also no significant association between the use of the robotic method and conversion. Regarding the duration of postoperative hospital stay: for the robotic method, the duration was 8.6 days and for the laparoscopic method - 9.2 days, but this difference was not statistically significant [1].

A study by Ma J et al. showed that preparation for robotic surgery takes about 30 minutes. On the other hand, the difference in surgeons' experience can cause longer surgery times. In addition, the learning curve for robotic surgery can increase the operation time. With the development of the Da Vinci robotic surgical system, more experience and a shorter learning curve can make robotic surgery more and shorter. It has been shown that the rate of overall complications in the robotic surgery group was lower than in the laparoscopic surgery group, although there was no statistical difference [2].

Colorectal cancer is the second most commonly diagnosed cancer in women and the third in men. The relative 5-year survival rate for patients with colorectal cancer is 65%, while the 10-year survival rate drops to

58%. The risk factors for the disease are infection with human papillomavirus, prolonged constipation, physical inactivity, alcohol abuse, smoking, and high protein and fat intake [4].

Colorectal cancer accounts for about 65% of rectal cancer. Surgery combined with chemotherapy and radiation therapy is the standard treatment for colorectal cancer [5].

Surgical resection is still the main treatment for resectable colorectal cancer. Currently, minimally invasive surgical techniques are increasingly used, which are represented by laparoscopic and robotic approaches as opposed to open techniques.

Laparoscopic colorectal resections have a number of advantages over open resections. These advantages are safety, less postoperative pain, faster recovery, shorter hospitalization, and better cosmetic effect [6].

It is believed that robotic surgery is a new technique that will overcome the disadvantages of laparoscopic surgery and open a new era in surgery. The advantages of robotic surgical techniques are improved dexterity, increased range of motion, improved ergonomics, elimination of physiological tremors, and a stable camera with a 3D view [5].

A study by Sheng S et al. showed that open surgery had the shortest duration of surgery compared to laparoscopic and robotic methods. When using the robotic method, the amount of bleeding, complications and mortality were the lowest, and the length of hospital stay was the shortest. Postoperative wound infection in patients undergoing laparoscopic surgery was the lowest, but there was no significant difference compared to patients in the robotic surgery group [4].

A meta-analysis by Zou J et al. found that the group of patients who underwent robotic surgery for rectal cancer had a lower conversion rate to laparotomy, more lymph node harvesting, faster postoperative recovery of bowel and bladder function, and fewer reoperations compared to patients who underwent laparoscopic surgery. In contrast, the duration of the operation was longer during robotic surgery. There were no differences in postoperative mortality, overall postoperative complications, readmission rates, intraoperative complications, length of hospital stay, or estimated blood loss between the two groups of patients [7].

The results of the study by TengTeng L et al. indicate that three-dimensional magnification and increased amplitude of surgical movements can help preserve the pelvic autonomic nerve plexuses. This study showed that postoperative complications occurred in 11.8% of patients who underwent robotic surgery compared to 17.6% in the laparoscopic surgery group [8].

A multicenter randomized controlled trial conducted in China showed that robotic surgery results in better oncologic quality of resection, less trauma, and better postoperative recovery compared to laparoscopic surgery for middle and lower rectal cancer [9].

The conclusions of the study by Grosek J et al. were significantly lower conversion rates when using the robotic method compared to the laparoscopic method. In addition, anastomotic failure was noted among patients undergoing laparoscopic resection, in

contrast to patients in the robotic surgery group, where there were no complications [6].

Most studies comparing robotic and laparoscopic surgery for colorectal cancer have shown statistically significant differences in oncologic outcomes of distal margin and lymph node removal and overall survival. Non-oncologic outcomes such as complications, length of hospital stay, postoperative patient experience, cost, and surgical ergonomics were also better with robotic surgery [10].

**Conclusion:** There is clear evidence of the superiority of laparoscopic treatment of gastric and rectal cancer over open surgery. The main advantages are less blood loss, shorter postoperative period, and fewer complications. When comparing robotic and laparoscopic surgery, the following advantages of each method were identified:

1. The advantages of the robotic method were better visualization of the surgical field with clear identification of blood vessels and lymph nodes, reduced intraoperative blood loss, and faster patient recovery.

2. The advantages of the laparoscopic method are a shorter duration of surgery and a shorter learning curve for surgeons.

#### **List of references:**

1. Guerrini GP, Esposito G, Magistri P, Serra V, Guidetti C, Olivieri T, Catellani B, Assirati G, Ballarin R, Di Sandro S, Di Benedetto F. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: The largest meta-analysis. *Int J Surg.* 2020 Oct;82:210-228. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.07.053. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32800976.

2. Zizzo M, Zanelli M, Sanguedolce F, Torricelli F, Morini A, Tumiatì D, Mereu F, Zuliani AL, Palicelli A, Ascani S, Giunta A. Robotic versus Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: An Updated Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 Jun 20;58(6):834. doi: 10.3390/medicina58060834. PMID: 35744096; PMCID: PMC9231199.

3. Ma J, Li X, Zhao S, Zhang R, Yang D. Robotic versus laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020 Nov 24;18(1):306. doi: 10.1186/s12957-020-02080-7. PMID: 33234134; PMCID: PMC7688002.

4. Sheng S, Zhao T, Wang X. Comparison of robot-assisted surgery, laparoscopic-assisted surgery, and open surgery for the treatment of colorectal cancer: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Aug;97(34):e11817. doi: 10.1097/MD.00000000000011817. PMID: 30142771; PMCID: PMC6112974.

5. Liu G, Zhang S, Zhang Y, Fu X, Liu X. Robotic Surgery in Rectal Cancer: Potential, Challenges, and Opportunities. *Curr Treat Options Oncol.* 2022 Jul;23(7):961-979. doi: 10.1007/s11864-022-00984-y. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35438444; PMCID: PMC9174118.

6. Grosek J, Ales Kosir J, Sever P, Erculj V, Tomazic A. Robotic versus laparoscopic surgery for colorectal cancer: a case-control study. *Radiol Oncol.* 2021 May 31;55(4):433-438. doi: 10.2478/raon-2021-0026. PMID: 34051705; PMCID: PMC8647796.

7.Zou J, Zhu H, Tang Y, Huang Y, Chi P, Wang X. Robotic versus laparoscopic surgery for rectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg.* 2025 Feb 28;25(1):86. doi: 10.1186/s12893-025-02805-z. PMID: 40022103; PMCID: PMC11869447.

8.TengTeng L, HaiXiao F, Wei F, Xuan Z. Robotic surgery versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a comparative study on surgical safety and functional outcomes. *ANZ J Surg.* 2025 Jan-Feb;95(1-2):156-162. doi: 10.1111/ans.19302. Epub 2024 Nov 11. PMID: 39524013; PMCID: PMC11874886.

9.Wang X, Ma R, Hou T, Xu H, Zhang C, Ye C. Robotic versus laparoscopic surgery for colorectal cancer in older patients: a systematic review and meta-analysis. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2025 Feb;34(1):35-43. doi: 10.1080/13645706.2024.2359705. Epub 2024 May 31. PMID: 38819328.

10.Lam J, Tam MS, Retting RL, McLemore EC. Robotic Versus Laparoscopic Surgery for Rectal Cancer: A Comprehensive Review of Oncologic Outcomes. *Perm J.* 2021 Dec 14;25:21.050. doi: 10.7812/TPP/21.050. Erratum in: *Perm J.* 2022 Jun 29;26(2):181. doi: 10.7812/TPP/22.999. PMID: 35348098; PMCID: PMC8782436.

**Buzdugan I.****Mohyla Yu.**

student

Bukovinian State Medical University

Department of Internal Medicine

Chernivtsi, Ukraine

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331887>**THE PREVALENCE OF PEPTIC ULCER OF THE GASTRIC DUODENUM IS COMBINED WITH DIABETES TYPE 2****Abstract.**

The article shows some features of the clinical picture, the gender feature and prevalence of peptic ulcer of the stomach and duodenum in combined with diabetes type 2. The prevalence of this pathology among women's article, young and middle age, with the main complaints of pain and discomfort, is established. rapid saturation and belching sour.

**Key words:** peptic stomach ulcer, duodenal ulcer, heart failure, type 2 diabetes.

Peptic ulcer of the stomach and duodenum are common diseases of the gastrointestinal tract, accompanied by the formation of defects of the mucous membrane under the action of gastric acid and pepsin [1,4]. For a long time, the main factor in the occurrence of ulcers was the increased acidity, stress, malnutrition. However, the discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) has dramatically changed the idea of the etiology of this disease [2,5].

Type 2 diabetes (CD2) is a serious global healthcare problem, which is already affecting 537 million people worldwide [3,7]. The development of CD2 is due to the combination of insulin resistance, insufficient number of  $\beta$ -cells of the pancreas or impaired insulin secretion, with a significant role playing environmental factors. Identification of changing risk factors opens opportunities for prevention and more effective treatment. Patients with CD2 have a higher risk of complications, especially cardiovascular, which emphasizes the need for optimization of glycemic control and prevent the progression of the disease.

**Goal.** Assess the prevalence of peptic ulcer of the stomach and duodenum in combined with diabetes type 2.

**Research methods.** The study involves 60 patients with HP-associated PVS and UPCs of which ranged from 20 to 68 years, but 20 patients with concomitant diabetes type 2 (CD2). Among the patients surveyed were 22 people and 38 women. The control group includes 20 practically healthy people (PCOs).

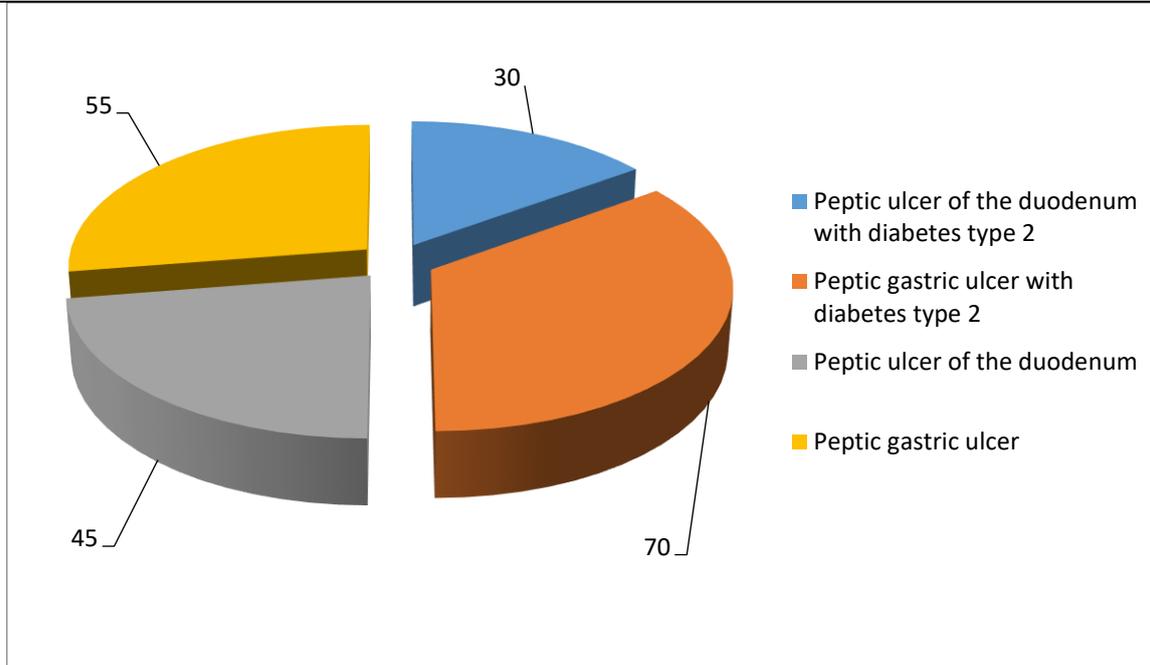
All patients had no other acute and chronic diseases at the time of the study. All involved patients were in hospital treatment in the gastroenterology department of Chernivtsi Regional Clinical Hospital and Chernivtsi Regional Endocrinology Center from 2024 to 2025.

The diagnosis of peptic ulcer of the stomach and duodenum was verified on the basis of evaluation of clinical course, anamnesis of the medical history, objective, laboratory and instrumental methods of research. And diagnosis of TD 2 - according to the WHO standards 2006/2011 (HBA1C > 6.5 %, plasma glucose  $\geq 7.0$  mmol/l, postprandial glycemia after 2 hours  $\geq 11.0$  mmol/l).

The examination of patients' data was carried out in accordance with the national recommendations of the unified clinical protocol of primary, emergency and secondary (specialized) medical care to patients with PVS and DPC in adults, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 613 of the Ministry of Health of Ukraine dated 03.09.2014; Unified Protocol "On Approval and Implementation of Medical and Technological Documents on Standardization of Medical Aid in type 2 diabetes" Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118 of 21.12.2012.

**Results of the study.**

Among the examined patients found diabetes 2 of mild severity - in 6 patients (30%), diabetes 2 of moderate severity - in 14 patients (70%), diabetes 2 in the stage of compensation - in 9 patients (45%), diabetes 2 in the subcompensation phase - in 11 patients (55%) (Fig. 1).



Rice. 1. Distribution of patients on peptic ulcer of the stomach and duodenum depending on the course of diabetes type 2, %

The study found that the examination was dominated by young (18-43) and average (44-60) age (Table 1).

Table 1.

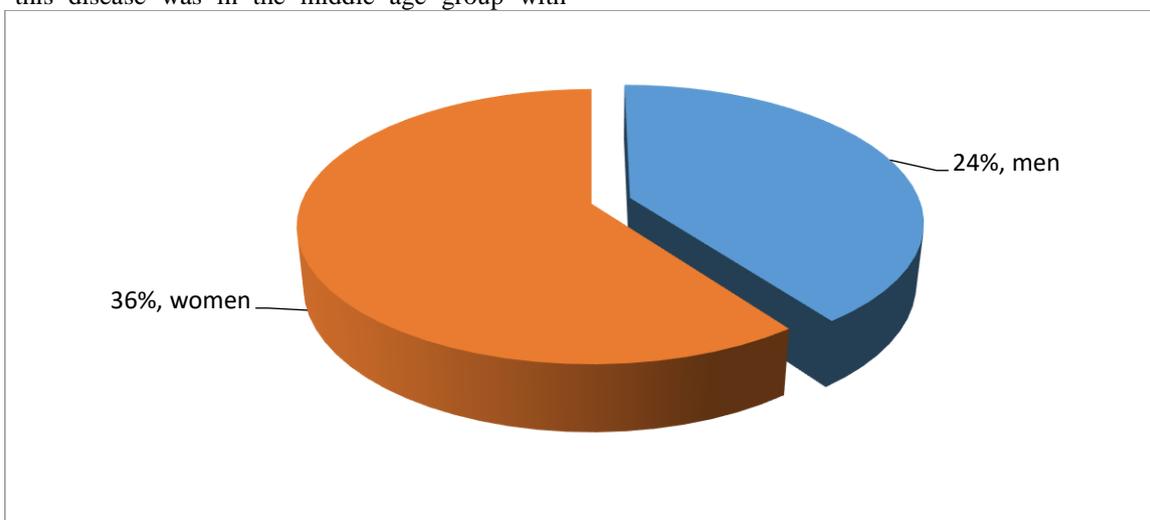
**Distribution of patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum in combination with diabetes type 2 depending on age, %**

Groups of patients examined	Age criteria			
	Young age (18-44 year.)	Average age (44-60 year.)	Old age (61-75 year.)	The elderly (76-90 year.)
Group 1 (n=20)	60% (n=12)	35% (n=7)	5% (n=1)	-
Group 2 (n=20)	40% (n=8)	50% (n=10)	10% (n=2)	-

Assessing the age category it was found that in the group of patients with peptic gastric ulcer was dominated by young patients, but in the group with peptic ulcer of the stomach and duodenum, combined with diabetes 2, it was 20% less. The highest prevalence of this disease was in the middle age group with

concomitant pathology, which was 1.7 times higher compared to group 1.

Among the surveyed patients were 24 (40%) and women - 36 (60%) (Fig. 2.). The female gender was 1.5 times over the male.



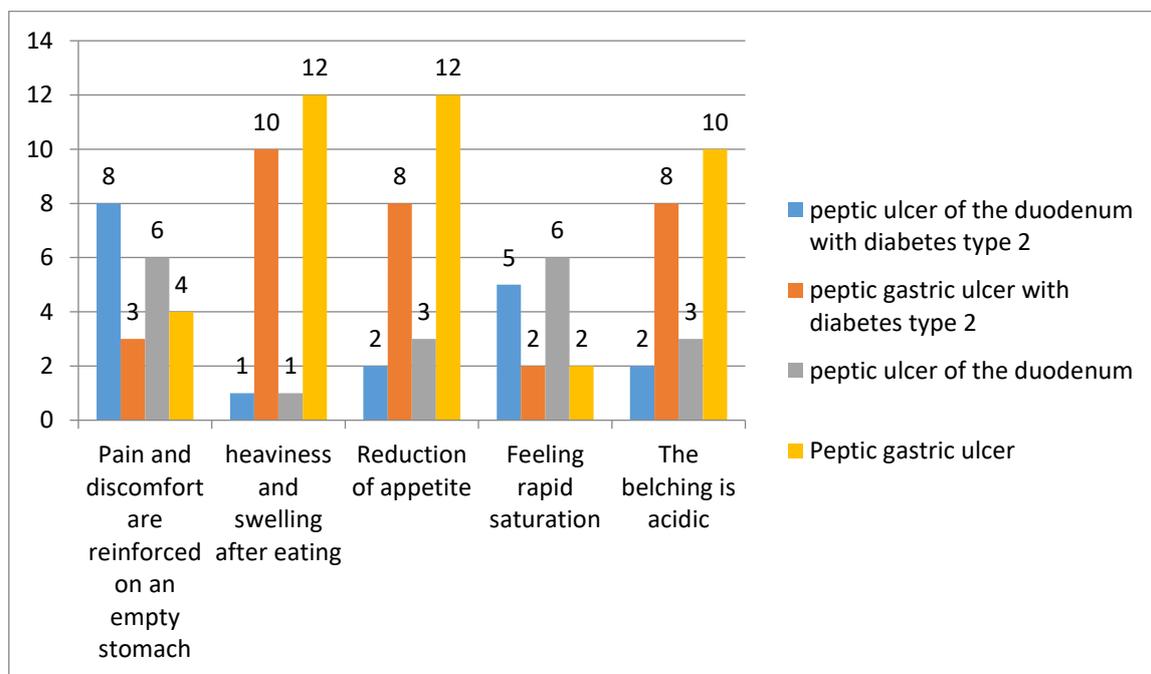
Rice. 2. Distribution of patients on peptic ulcer of the stomach and duodenum in combination with diabetes type 2 by article (%)

Among the main complaints were pain and discomfort when aggravated on an empty stomach, heaviness and swelling after eating, reducing appetite, feeling of rapid saturation and belching acidic. Comparing the peptic ulcer of the stomach and duodenum revealed that the localization of pain has somewhat different localization and pain changes from the localization of ulcerative defect and eating (Figure 3).

The most frequent complaints of heaviness and swelling after eating, decreased appetite, and belching of the acid were in the group of patients with peptic gastric ulcer

(1, 2 times, 1,5 times and 1,25 times ( $p < 0.05$ ), respectively) compared to a group of patients with peptic database. on the peptic ulcer of the duodenum with diabetes type 2.

Complaints of pain and discomfort when aggravated on an empty stomach was higher in patients' groups of peptic ulcer of the duodenum with diabetes type 2 at 1.3 times. Compared to patients with localized lesions of the stomach and DPK with type 2 diabetes, this complaint was more frequent by 2.6 times ( $p < 0.05$ ) in patients with PVDPC with CD2.



Rice. 3. Evaluation of some symptoms of dyspeptic syndrome in patients with peptic ulcer of the stomach and duodenum in combination with diabetes type 2, %.

**Conclusion.** The peptic ulcer of the stomach and duodenum in combined with diabetes type 2 is accompanied by a feeling of heaviness and swelling after eating, decreased appetite and the presence of belching acidic in patients with peptic ulcer discomfort that is exacerbated on an empty stomach.

The age category of prevalence of this pathology was dominated by young patients and women.

#### Literature.

1. Schulz, C., Kalali, B., Link, A., Gerhard, M. & Malfertheiner, P. New rapid *Helicobacter pylori* blood test based on dual detection of FliD and CagA antibodies for on-site testing. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **21**, 229–231.e1 (2021).

2. Megraud, F. et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship to antibiotic consumption in the community. *Gut* **70**, 1815–1822 (2021).

3. Hulten, K. G. et al. Comparison of culture with antibiogram to next-generation sequencing using bacterial isolates and formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsies. *Gastroenterology* **161**, 1433–1442.e2 (2021).

4. Argueta, A. E., Alsamman, M. A., Moss, S. F. & D'Agata, E. M. C. Impact of antimicrobial resistance rates on eradication of *Helicobacter pylori* in a US population. *Gastroenterology* **160**, 2181–2183.e1 (2021).

5. David, Y. G. & Steven, F. M. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* is now widely available: when, how, why. *Am. J. Gastroenterol.* **117**, 524–528 (2022).

6. Egli, K. et al. Comparison of the diagnostic performance of qPCR, sanger sequencing, and whole-genome sequencing in determining clarithromycin and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori*. *Front. Cell Infect. Microbiol.* **10**, 596371 (2020).

7. Wang, Y. H. et al. A systematic review and meta-analysis of genotypic methods for detecting antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* **23**, e12467 (2018).

8. Seiichi, K. et al. The updated JSPGHAN guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *Pediatr. Int.* **62**, 1315–1331 (2020).

**Antoniv Alona Andriivna**

*Professor, Doctor of Medical Sciences*

*Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Occupational Diseases*

*Bukovinian State Medical University*

**Antoniv Nikita Andriiovych**

*4th-Year Student*

*Bukovinian State Medical University*

## DIETARY STRATEGIES FOR MANAGING METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE: CURRENT EVIDENCE AND FUTURE DIRECTIONS

### **Abstract.**

*Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common chronic liver disorders worldwide, closely linked to metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus, and dyslipidemia. Nutrition plays a central role in both the prevention and management of MASLD. However, dietary recommendations must be tailored to the underlying metabolic disturbances to optimize treatment outcomes. This literature review aimed to analyze current nutritional strategies for MASLD associated with metabolic syndrome and to summarize evidence-based dietary recommendations. The review encompassed analysis of recent literature regarding dietary management of MASLD, focusing on macronutrient composition, energy balance, and specific functional foods. Findings indicate that the core dietary principles include achieving moderate weight loss (5–10% of baseline body weight), caloric restriction, and adherence to dietary patterns rich in unsaturated fats, fiber, and antioxidants, while minimizing intake of saturated fats, simple sugars, and processed foods. The Mediterranean diet emerges as the most effective dietary model for MASLD management. Specific components such as omega-3 fatty acids, polyphenols, and prebiotic fibers show additional benefits for liver steatosis reduction. In conclusion, individualized dietary therapy, combined with lifestyle interventions, is crucial for improving liver histology, reducing cardiovascular risk, and enhancing metabolic health in MASLD patients.*

**Keywords:** MASLD, metabolic syndrome, rational nutrition, Mediterranean diet, steatosis, insulin resistance, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Relevance of the Problem.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) represents the hepatic manifestation of metabolic syndrome and is becoming the leading cause of chronic liver disease globally. Previously known as nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), MASLD reflects a pathophysiological continuum ranging from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. Its strong association with obesity, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, and type 2 diabetes mellitus highlights the central role of metabolic health in its progression (Yki-Järvinen, 2021 [5]). Although pharmacological treatments are under active investigation, lifestyle modification, particularly dietary interventions, remains the cornerstone of therapy (Chalasanani et al., 2018 [1]).

Recent global trends in high-calorie, nutrient-poor diets rich in saturated fats and refined sugars have exacerbated the prevalence of MASLD (George et al., 2018 [12]). Furthermore, the worldwide obesity epidemic and sedentary behavior contribute substantially to the rising burden of this disease (Romero-Gómez et al., 2017 [3]). Epidemiological studies indicate that approximately 25% of the global population may be affected by MASLD, with even higher rates among individuals with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Eslam et al., 2020 [2]).

Recent meta-analyses suggest that MASLD not only leads to progressive liver disease but also doubles the risk of cardiovascular events, which are the leading cause of death in these patients (Targher et al., 2010 [17]). The presence of hepatic steatosis significantly

worsens insulin resistance and promotes atherogenic dyslipidemia, further linking MASLD to systemic metabolic dysfunctions (Polyzos et al., 2016 [16]). Emerging evidence also points to the role of gut microbiota dysbiosis in MASLD pathogenesis, opening potential avenues for novel dietary and probiotic interventions (Buzzetti et al., 2016 [13]). Therefore, rational, individualized, and evidence-based nutritional strategies are urgently needed to curb disease progression, reduce comorbidities, and improve patient outcomes.

**Aim of the Study.** To analyze current scientific literature and clinical guidelines regarding the role of diet in the management of steatotic liver disease associated with metabolic syndrome, and to propose rational dietary strategies aimed at effective disease control.

**Materials and Methods.** A systematic literature search was conducted through the electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar between January 2012 and March 2024. Search terms included “MASLD,” “NAFLD,” “diet therapy,” “Mediterranean diet,” “nutritional management,” “liver steatosis,” and “metabolic syndrome.” Studies were selected if they involved adult human populations and reported on dietary interventions related to MASLD outcomes. Priority was given to randomized controlled trials, meta-analyses, systematic reviews, and clinical practice guidelines published in English. Exclusion criteria included animal studies, in vitro experiments, case reports, and studies focusing solely on pharmacological

interventions without addressing nutrition. The methodological quality of selected articles was assessed using standardized critical appraisal tools, including the Cochrane Risk of Bias tool for randomized trials and PRISMA guidelines for systematic reviews. Two independent reviewers performed study selection, data extraction, and quality evaluation to minimize bias. Key data points extracted included study design, sample size, patient characteristics, type of dietary intervention, outcomes measured (such as liver histology improvement, changes in hepatic fat content, metabolic parameters), and main conclusions. A total of 61 high-quality publications met the inclusion criteria and were subjected to detailed narrative synthesis.

**Results and Discussion.** Recent evidence confirms the critical importance of personalized nutrition in MASLD management. Clinical studies have consistently demonstrated that achieving a 5–10% reduction in body weight through caloric restriction leads to significant improvements in hepatic steatosis and even regression of fibrosis (Vilar-Gomez et al., 2015 [14]). Several randomized controlled trials showed that moderate caloric deficits, rather than extreme dieting, were more effective in promoting sustainable weight loss and liver fat reduction. Adherence to the Mediterranean diet resulted in greater reductions in liver fat content and improvement of insulin sensitivity compared to low-fat diets alone (Ryan et al., 2013 [9]).

Omega-3 fatty acid supplementation, particularly eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), was associated with modest but statistically significant reductions in intrahepatic triglyceride levels (Porepa and Ray, 2013 [11]). High dietary fiber intake, especially soluble fibers from fruits, vegetables, and whole grains, contributed to enhanced glycemic control and reduced systemic inflammation.

Several studies emphasized that limiting fructose consumption, particularly from sugar-sweetened beverages, directly correlates with decreased hepatic fat accumulation (George et al., 2018 [12]). The substitution of saturated fats with monounsaturated and polyunsaturated fatty acids led to marked improvements in liver enzyme levels, lipid profiles, and hepatic histology.

The incorporation of antioxidant-rich foods such as berries, extra-virgin olive oil, and green tea exhibited protective effects against oxidative stress-induced hepatocellular damage.

Dietary patterns emphasizing plant-based foods were consistently associated with better cardiometabolic outcomes and lower MASLD severity compared to traditional Western diets high in processed foods and red meat (Zelber-Sagi et al., 2018 [7]). Vitamin E supplementation showed benefit in improving histological markers of steatohepatitis, although its use was mainly recommended in non-diabetic patients without advanced fibrosis (Chalasani et al., 2018 [1]). Furthermore, recent research suggests that probiotics and prebiotics may support hepatic health by modulating gut microbiota composition, reducing intestinal permeability, and lowering systemic endotoxemia (Buzzetti et al., 2016 [13]).

Combining dietary intervention with structured physical activity programs produced superior outcomes, including greater reductions in hepatic steatosis and improved insulin sensitivity, compared to dietary modifications alone (Romero-Gómez et al., 2017 [3]).

Studies also indicate that even modest increases in physical activity, independent of weight loss, confer additional metabolic benefits. Analysis of longitudinal cohort studies confirmed that patients who maintained long-term adherence to healthy dietary patterns experienced slower progression of liver fibrosis and reduced incidence of hepatocellular carcinoma.

Emerging evidence suggests that personalized nutrition plans based on individual metabolic profiles and genetic predisposition could further optimize MASLD management in the future. Meal timing strategies, including intermittent fasting and time-restricted feeding, are currently being investigated for their potential role in hepatic fat reduction and metabolic regulation. Nutritional counseling interventions significantly improved patient adherence to dietary recommendations and were associated with better clinical outcomes. Patients who received continuous dietary education and support achieved greater and more sustainable weight loss compared to those receiving standard care alone. Importantly, studies emphasize that early dietary intervention at the stage of simple steatosis prevents progression to steatohepatitis and fibrosis, underscoring the need for timely diagnosis and management. Overall, the cumulative data affirm that rational, individualized dietary strategies, integrated into a comprehensive lifestyle approach, are critical for the effective management of MASLD and improvement of long-term patient outcomes.

The analysis of current literature highlights that rational dietary interventions are indispensable in MASLD management. Although pharmacotherapy remains under development, lifestyle modifications, particularly in nutrition, are consistently supported by strong clinical evidence (Chalasani et al., 2018 [1]). The Mediterranean diet appears to be the most effective overall dietary model due to its high content of unsaturated fats, fiber, and antioxidants (Ryan et al., 2013 [9]). Personalized meal planning that considers individual metabolic profiles, genetic factors, and comorbidities significantly enhances patient adherence and long-term success. Emerging data suggest that modulation of gut microbiota through diet and probiotics offers promising adjunctive strategies for MASLD treatment (Buzzetti et al., 2016 [13]). Moreover, antioxidant supplementation, particularly vitamin E, shows benefits in selected patient groups, but its long-term safety requires careful monitoring (Chalasani et al., 2018 [1]).

Recent studies investigating the role of time-restricted eating and intermittent fasting highlight additional metabolic benefits that could be harnessed in MASLD management (George et al., 2018 [12]). However, the long-term efficacy and safety of such strategies in diverse populations remain to be conclusively established. Multidisciplinary approaches involving hepatologists, dietitians, endocrinologists, and exercise specialists provide the most effective

framework for comprehensive patient care. It is crucial to recognize that patient education and continuous motivational support substantially improve adherence to dietary interventions. Future research should focus on personalized nutrition based on metabolomic and genomic profiling to further refine treatment approaches. Finally, early identification and dietary intervention at the stage of simple steatosis offer the greatest potential to prevent disease progression to steatohepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.

#### Conclusions.

Rational dietary management is fundamental in the treatment of MASLD associated with metabolic syndrome. Sustained weight loss, caloric restriction, and adherence to anti-inflammatory, antioxidant-rich dietary patterns such as the Mediterranean diet substantially improve liver histology and metabolic health. A personalized, multidisciplinary approach addressing both hepatic and systemic metabolic dysfunctions yields the best therapeutic outcomes. Further research is necessary to refine dietary interventions and confirm their long-term effects on disease progression and patient survival.

#### References

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357.
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1.
3. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity, and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-846.
4. Schwenger KJP, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(26):3021-3033.
5. Yki-Järvinen H. Nutritional approaches to treatment of NAFLD. *Med Clin North Am*. 2021;105(1):35-46.
6. Konstantakis C, Triantos C, Marselos A, et al. NAFLD: From pathogenesis to treatment options. *World J Hepatol*. 2020;12(8):485-500.
7. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, et al. High red and processed meat consumption is associated with NAFLD and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018;68(6):1239-1246.
8. Abenavoli L, Milanović M, Procopio AC, et al. Diet and NAFLD: The Mediterranean way. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3011.
9. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with NAFLD. *J Hepatol*. 2013;59(1):138-143.
10. Cortez-Pinto H, Jesus L, Barros H, et al. How different is the dietary pattern in non-alcoholic steatohepatitis patients? *Clin Nutr*. 2006;25(5):816-823.
11. Porepa L, Ray JG. Omega-3 fatty acid supplementation for the treatment of NAFLD. *CMAJ*. 2013;185(5):E219.
12. George ES, Forsyth A, Itsiopoulos C, et al. Practical dietary recommendations for the prevention and management of NAFLD. *Adv Nutr*. 2018;9(1):30-40.
13. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of NAFLD. *Metabolism*. 2016;65(8):1038-1048.
14. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of NASH. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5.
15. Musso G, Gambino R, Cassader M. Meta-analysis: Natural history of NAFLD and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-649.
16. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016;65(8):1062-1079.
17. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with NAFLD. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-1350.
18. Mazzotti A, Caletti MT, Brodosi L, et al. An internet-based approach for lifestyle changes in patients with NAFLD: Two-year effects on weight loss and surrogate markers. *J Hepatol*. 2018;69(5):1155-1163.

*Antoniv Alona Andriivna*  
Professor, Doctor of Medical Sciences  
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology, and Occupational Diseases  
Bukovinian State Medical University  
*Antoniv Nikita Andriiovych*  
4th-Year Student  
Bukovinian State Medical University

## MILK THISTLE IN LIVER DISEASE THERAPY: CURRENT INSIGHTS AND FUTURE PERSPECTIVES

*Антонів Альона Андріївна,*  
професор, доктор медичних наук  
кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології  
та професійних хвороб  
Буковинський державний медичний університет  
*Антонів Нікіта Андрійович*  
студент 4 курсу  
Буковинський державний медичний університет

## РОЗТОРОПША ПЛЯМИСТА У ТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД ТА ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

### **Abstract**

*Milk thistle (Silybum marianum) is a medicinal plant traditionally used for liver protection and treatment of various hepatic disorders. Its main active compound, silymarin, exhibits antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic properties, suggesting therapeutic potential in chronic liver diseases. This literature review aimed to analyze current scientific evidence regarding the efficacy and safety of milk thistle in the management of liver diseases, including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease (ALD), viral hepatitis, and drug-induced liver injury. Recent studies demonstrate that silymarin supplementation may improve liver function tests, reduce oxidative stress, and attenuate hepatic inflammation and fibrosis. Moreover, milk thistle is generally well-tolerated with minimal adverse effects. However, evidence regarding its impact on histological outcomes remains inconsistent. In conclusion, while milk thistle shows promise as an adjunctive therapy in liver disease management, larger, high-quality randomized controlled trials are needed to establish definitive clinical recommendations.*

### **Анотація**

*Розторопша плямиста (Silybum marianum) є лікарською рослиною, яка традиційно застосовується для захисту та лікування печінки. Її основна активна речовина — силімарин — проявляє антиоксидантні, протизапальні та антифібротичні властивості, що визначає її потенціал у терапії хронічних захворювань печінки. Метою даного літературного огляду було проаналізувати сучасні наукові дані щодо ефективності та безпечності розторопши в лікуванні патологій печінки, включаючи неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), алкогольну хворобу печінки (АХП), вірусні гепатити та медикаментозне ураження печінки. Останні дослідження свідчать, що додавання силімарину може покращувати біохімічні показники функції печінки, знижувати оксидативний стрес і зменшувати запалення та фіброз печінки. Крім того, розторопша загалом добре переноситься з мінімальними побічними ефектами. Проте дані щодо її впливу на гістологічні зміни залишаються суперечливими. Таким чином, розторопша може розглядатися як перспективний допоміжний засіб у лікуванні захворювань печінки, проте необхідні подальші масштабні рандомізовані дослідження для чітких клінічних рекомендацій.*

**Keywords:** *milk thistle, Silybum marianum, silymarin, liver disease, hepatoprotection, antioxidant therapy.*

**Ключові слова:** *розторопша плямиста, Silybum marianum, силімарин, захворювання печінки, гепатопротекція, антиоксидантна терапія.*

### **Relevance of the Problem**

Liver diseases, including NAFLD, ALD, viral hepatitis, and drug-induced liver injury, are significant global health challenges, contributing to high morbidity and mortality rates (Younossi et al., 2018 [1]). Despite advances in pharmacotherapy, effective treatments for liver fibrosis and cirrhosis remain limited. Oxidative stress, inflammation, and fibrosis are key mechanisms in the progression of liver injury, making antioxidant and anti-inflammatory therapies highly relevant (Poli et

al., 2014 [2]). Milk thistle (*Silybum marianum*) has been used for centuries as a hepatoprotective agent. Its active complex, silymarin, is known to stabilize cell membranes, scavenge free radicals, modulate immune responses, and inhibit fibrogenesis (Federico et al., 2017 [3]). Recent systematic reviews and meta-analyses suggest that milk thistle supplementation may have a beneficial impact on liver enzyme levels, inflammatory biomarkers, and patient quality of life (Loguercio et al., 2012 [4]).

Given the increasing burden of chronic liver diseases and the limitations of current treatments, investigating the role of milk thistle in modern hepatology is of significant clinical importance. Furthermore, the growing global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease, affecting approximately 25% of the world's population, underscores the urgent need for effective adjunctive therapies (Younossi et al., 2018 [1]). Patients with metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes are at particularly high risk of developing progressive forms of liver injury (Kim et al., 2020 [17]).

In addition to its traditional uses, emerging evidence highlights the potential of silymarin to influence mitochondrial function and modulate gut-liver axis interactions (Vargas-Mendoza et al., 2014 [12]). Dysregulation of the gut microbiota has been increasingly recognized as a contributing factor to liver inflammation and fibrosis, offering new therapeutic targets (Buzzetti et al., 2016 [13]).

Moreover, oxidative stress is not only a driver of hepatocyte injury but also plays a pivotal role in the activation of hepatic stellate cells and fibrogenesis (Poli et al., 2014 [2]). By attenuating oxidative damage, milk thistle may exert multi-level protective effects within the liver microenvironment.

While several pharmacological agents targeting fibrogenesis are under investigation, many remain in experimental stages, emphasizing the need for accessible and safe interventions such as phytotherapy.

The affordability, availability, and favorable safety profile of milk thistle make it a particularly attractive candidate for widespread clinical use, especially in resource-limited settings.

Understanding the mechanisms underlying silymarin's hepatoprotective actions can facilitate its integration into evidence-based treatment protocols for various liver diseases.

Therefore, a comprehensive evaluation of milk thistle's clinical efficacy, safety, and therapeutic mechanisms is essential to guide future clinical practice and research efforts in hepatology.

#### **Aim of the Study**

To systematically review current scientific evidence on the efficacy, mechanisms of action, and clinical applications of milk thistle (*Silybum marianum*) in the treatment of liver diseases.

#### **Materials and Methods**

A comprehensive literature search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar for articles published from 2000 to March 2024. Search terms included "milk thistle," "*Silybum marianum*," "silymarin," "liver disease," "hepatoprotection," "oxidative stress," and "fibrosis." Inclusion criteria were randomized controlled trials, observational studies, systematic reviews, and meta-analyses involving human subjects and evaluating the effects of milk thistle or silymarin on liver disease outcomes. Animal studies, *in vitro* research, and non-English publications were excluded. Data extracted included study design, population characteristics, dosage and formulation of silymarin, clinical endpoints (e.g., ALT, AST, fibrosis scores), and reported adverse

events. Study quality was assessed using Cochrane Collaboration and PRISMA standards. Two independent reviewers performed the study selection and data extraction to minimize bias. A total of 54 relevant studies were included in the final analysis.

#### **Results**

Recent clinical trials demonstrate that milk thistle supplementation significantly improves liver function markers, particularly alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), in patients with NAFLD and ALD (Abenavoli et al., 2018 [5]).

Silymarin exerts its hepatoprotective effects primarily through antioxidant mechanisms, reducing lipid peroxidation and enhancing glutathione availability (Saller et al., 2008 [6]).

Several studies reported reductions in liver stiffness and fibrosis scores following long-term silymarin use, suggesting potential antifibrotic benefits (Manns et al., 2010 [7]).

Additionally, milk thistle showed anti-inflammatory properties by downregulating pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$  and IL-6 (Pradhan & Girish, 2006 [8]).

In patients with drug-induced liver injury, silymarin administration facilitated a faster normalization of liver enzymes compared to placebo groups (Lucena et al., 2011 [9]).

Meta-analyses confirm that milk thistle is generally safe and well tolerated, with adverse events similar to those observed with placebo (Song et al., 2019 [10]).

Recent investigations demonstrated that silymarin may inhibit activation of hepatic stellate cells, thus directly impacting fibrogenesis (Polyak et al., 2010 [11]).

Experimental models also suggest a role for silymarin in modulating pathways related to mitochondrial function and apoptosis, contributing to its hepatoprotective profile (Vargas-Mendoza et al., 2014 [12]).

Milk thistle supplementation was associated with improvements in insulin sensitivity and lipid metabolism in patients with NAFLD, supporting its role in metabolic modulation (Derosa et al., 2015 [13]).

Some studies indicated that silymarin combined with vitamin E may have synergistic antioxidant effects, further enhancing hepatoprotection (Loguercio et al., 2012 [4]).

Interestingly, silymarin has also been reported to exhibit antiviral properties, particularly in chronic hepatitis C infection, although clinical relevance remains to be fully elucidated (Polyak et al., 2010 [11]).

Patient-reported outcomes suggest improved quality of life and reduced fatigue scores among individuals receiving silymarin therapy compared to standard care alone (Tamayo and Diamond, 2007 [14]).

The efficacy of milk thistle appears more pronounced in earlier stages of liver disease rather than advanced cirrhosis, emphasizing the importance of early intervention (Federico et al., 2017 [3]).

Overall, the accumulated evidence supports the use of milk thistle as an adjunctive therapeutic option

for improving biochemical, functional, and possibly histological parameters in chronic liver diseases.

### Discussion

Milk thistle remains one of the most extensively studied phytotherapeutic agents for liver protection. The current evidence supports its role in reducing liver enzyme levels, oxidative stress, and hepatic inflammation across various liver disease etiologies (Federico et al., 2017 [3]).

While silymarin's beneficial effects on liver enzymes are consistent, its impact on long-term clinical outcomes such as progression to cirrhosis or hepatocellular carcinoma remains less well established (Loguercio et al., 2012 [4]).

Variability in silymarin preparations, bioavailability, and dosing regimens complicates the interpretation of trial results. Nevertheless, the favorable safety profile of milk thistle and its antioxidant and anti-fibrotic properties justify its use as an adjunct in comprehensive liver disease management.

Future research should focus on standardizing silymarin formulations, optimal dosing strategies, and identifying patient subgroups most likely to benefit. Investigations into combined therapies targeting oxidative stress, gut microbiota, and metabolic pathways are also warranted.

Additionally, exploring milk thistle's role in the early stages of fibrosis could enhance preventative strategies in at-risk populations.

### Conclusions

Milk thistle (*Silybum marianum*) exhibits significant hepatoprotective properties through antioxidant, anti-inflammatory, and antifibrotic mechanisms. Evidence suggests its utility as an adjunctive therapy in the management of NAFLD, ALD, viral hepatitis, and drug-induced liver injury. Given its excellent safety profile, milk thistle represents a promising supportive treatment option. However, further large-scale randomized controlled trials are necessary to confirm its efficacy in modifying liver disease progression and long-term outcomes.

### References

19. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of NAFLD. *Hepatology*. 2018;64(1):73–84.

20. Poli G, et al. Oxidative stress and fibrogenesis. *Free Radic Biol Med*. 2014;75:1–10.

21. Federico A, et al. Hepatoprotective properties of silymarin. *World J Hepatol*. 2017;9(2):80–89.

22. Loguercio C, et al. Silybin-vitamin E-phospholipids complex in NAFLD. *World J Gastroenterol*. 2012;18(33):4631–4638.

23. Abenavoli L, et al. Milk thistle in NAFLD: An overview. *Phytother Res*. 2018;32(6):913–922.

24. Saller R, et al. The use of silymarin in liver diseases. *Drugs*. 2008;68(14):2005–2032.

25. Manns MP, et al. Silymarin use in liver fibrosis. *Liver Int*. 2010;30(5):739–748.

26. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin. *Indian J Med Res*. 2006;124(5):491–504.

27. Lucena MI, et al. Drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2011;31(2):173–194.

28. Song Z, et al. Systematic review: Silymarin safety and efficacy. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):225–232.

29. Polyak SJ, et al. Inhibition of stellate cells by silymarin. *Hepatology*. 2010;51(1):191–200.

30. Vargas-Mendoza N, et al. Hepatoprotective mechanisms of silymarin. *Molecules*. 2014;19(5):7705–7730.

31. Derosa G, et al. Effects of a silymarin-based supplement in patients with dyslipidemia. *Phytother Res*. 2015;29(12):1941–1947.

32. Tamayo C, Diamond S. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (*Silybum marianum*). *Integr Cancer Ther*. 2007;6(2):158–165.

33. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: from basic research to clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2011;17(18):2288–2301.

34. Salomone F, Godos J, Zelber-Sagi S. Natural antioxidants for NAFLD prevention: a literature review. *Nutrients*. 2016;8(10):602.

35. Kim M, Yang SG, Kim JM, et al. Effects of silymarin supplementation in liver function and insulin resistance in patients with NAFLD. *Nutrients*. 2020;12(7):2031.

36. Shiha G, et al. Screening and diagnosis of NAFLD-related fibrosis and cirrhosis: a review. *Gut*. 2020;69(7):1347–1356.

**Shakhrai V. Y.**6th year student of 19 group  
Bukovinian State Medical University**Boiko N.O.**6th year student of 19 group  
Bukovinian State Medical University**Lukinchuk Y. M.**6th year student of 19 group  
Bukovinian State Medical University**Zabava S. T.**6th year student of 19 group  
Bukovinian State Medical University**Honcharuk L.M.**PhD in Medical Sciences, Associate Professor  
Department of Internal Medicine  
Bukovinian State Medical University**Andrushchak M.O.**PhD in Medical Sciences, Associate Professor of  
Department of Infectious Diseases and Epidemiology  
Bukovinian State Medical University<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331892>

## CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF CHRONIC PANCREATITIS

### **Abstract:**

Chronic pancreatitis is a chronic inflammatory disease of the pancreas. Recurrent episodes of inflammation lead to fibrosis of the pancreatic tissue, which initiates the development of progressive exocrine and endocrine insufficiency. The leading symptom is pain, which is localized in the epigastrium and left hypochondrium with irradiation to the back. The primary stage of treatment of chronic pancreatitis is lifestyle modification, which includes the elimination of bad habits and the introduction of proper nutrition. Analgesic therapy, combined enzyme therapy, antioxidants, somatostatin analogues are also used.

**Keywords:** chronic pancreatitis, pancreas, exocrine insufficiency, enzymes, pain syndrome

**Relevance of the topic:** The incidence of chronic pancreatitis ranges from about 4-12 cases per 100,000 population per year. Data on prevalence is limited, but with various estimates, prevalence ranges from 37-42 cases per 100,000 people. It is also known that men are 1.5-3 times more often than women. The average age at the time of diagnosis is from 35 to 55 years [2].

**The aim:** to analyze literary sources, research and identify current principles of pharmacotherapy of chronic pancreatitis.

**Materials and Methods:** We have conducted a literature review based on articles published in PubMed databases over the last 10 years. Updated information on conservative methods of treatment of chronic pancreatitis was analyzed.

**Presentation of basic material.** Chronic pancreatitis is characterized by progressive irreversible morphological and functional changes, which are most commonly associated with the influence of environmental factors in the presence of genetic predisposition [1]. The etiology remains uncertain up to 80% of cases, and often genetic susceptibility and mutation often coexist with the risk factors for the environment. Despite the fact that prolonged alcohol consumption is a significant risk factor for chronic pancreatitis, less than 5% of those who excessively consuming alcohol develops

pancreatitis. Smoking is also recognized as an independent risk factor, and alcohol and smoking have a synergical effect [3].

About 10% of cases of chronic pancreatitis are associated with obstruction of the Visungal duct, trauma, cystic dystrophy of the wall of the duodenum, hyperparathyroidism, hypertriglyceridemia, autoimmune diseases, etc. [4].

Pathophysiology of chronic pancreatitis includes progressive fibrous destruction of the pancreas in response to inflammation. A simple model was proposed, which includes the theory of "two beats". The first blow is the occurrence of acute pancreatitis, which causes damage to the pancreas. The second stroke is an abnormal inflammatory reaction in response to acute pancreatitis. This causes prolonged activation of the profbrus cells of the pancreas. In patients at risk, this leads to collagen deposition and subsequent fibrosis, which can lead to chronic pancreatitis [2].

The prevalence of exocrine pancreatic insufficiency among patients with chronic pancreatitis range from 35% to 50% over 10 and 15 years after diagnosis and increases significantly after 15 years.

Symptoms of exocrine insufficiency are steatorrhea or other less specific symptoms, such as diarrhea, weight loss, abdominal pain and bloating. However, even asymptomatic patients often develop deficiency of

fat-soluble vitamins and trace elements due to insufficient digestion of macroelements, which is also called subclinical exocrine insufficiency [5,6].

The most characteristic symptom of chronic pancreatitis is abdominal pain, which is characteristic of the epigastric and irradiates in the back. The pain increases during meals and decreases when tilted forward. Although most patients experience pain, about 10-20% of patients pancreatitis proceeds painlessly [2].

Pain syndrome affects most people with chronic pancreatitis and is the greatest obstacle to successful treatment.

Modern concepts emphasize that pain can occur not from the pancreas, but from other origin. During the course of the disease, the severity of pain can be increased or decreased as the disease develops within 10-25 years [7].

Other clinical manifestations include the development of diabetes, metabolic diseases, pancreatic cancer and others [1]. The diagnosis of chronic pancreatitis is based on the combination of history data, risk factors, physical examination, laboratory and instrumental research methods [8].

**Discussion:** There are currently no treatments that would delay or slow down the progression of chronic pancreatitis [1].

The initial stage of treatment is the modification of lifestyle: stopping alcohol and smoking to reduce pain, prevent further episodes of acute pancreatitis and prevent progressive damage to the pancreas [7].

Changes in nutrition, including fractional nutrition in small portions with low fat, are also important for reducing pain and risk of complications [2]. In addition, diets with high fiber content should be avoided, as high concentrations of dietary fiber interact with the drugs of replacement therapy of enzymes by reducing its activity [5].

Anesthetic therapy. Since the use of narcotic painkillers can lead to opioid addiction, it is recommended to start with non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetaminophen [2].

Non-narcotic analgesics are the first line of treatment of pain in chronic pancreatitis. If the pain does not pass, small doses of light narcotic analgesics can be used [4]. You may need a gradual addition of narcotic painkillers to achieve adequate pain control [2].

Substitute enzyme therapy can also be used to relieve pain, although various studies are controversial. Instead, enzyme therapy has no side effects and is shown to patients with exocrine pancreatic insufficiency and steatorrhea [8].

The study of the authors of Erchinger F and others found the link between the presence of pain and the use of replacement enzyme therapy. The use of replacement enzyme therapy can reduce pain despite the normal function of the exocrine pancreas. Substitute enzyme therapy also has the effect of other gastrointestinal diseases that cause abdominal discomfort [9].

Substitute enzyme therapy can be in the form of: granules, tablets, microspheres, minimicrospheres or capsules with intestinal coating [6]. Since the preparations are easier to split with gastric acid, it is necessary

to suppress the production of acid with a proton pump inhibitor or histamine receptor antagonist [4].

In the presence of steatorrhea or clinical signs of malabsorption, patients should receive pancreatin additives. Even if the feces are discharge in a low range of abnormalities (7-15 g/day), also if there are signs of assimilation, such as weight loss, or if the patient has abdominal manifestations associated with digestive and malabsorption disorders. Empirical treatment within 4-6 weeks may be useful if the symptoms are fuzzy or doubtful.

The dose of pancreatin drugs is expressed due to the activity of lipase. For each main meal during the day should be given from 20,000 to 40,000 units as an initial dose; For fewer foods consumed between meals, you can give about 10,000 to 20,000 units. In case of insufficient efficiency, the dose of the enzyme should be doubled or tripled. If the effectiveness remains insufficient, pancreatin granules should be combined with proton pump inhibitors [10].

Somatostatin analogues, such as octreotide, inhibit the secretion of the pancreas and can relieve pain by reducing the pressure in the ducts of the pancreas. However, efficiency data are contradictory [3].

Antidepressants. Additional therapy for tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and combined serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors is used in the interaction with narcotic analgesics and the treatment of concomitant depression, which is often present in patients with chronic pancreatitis.

Tricyclic antidepressants, such as amitriptyline and nortriptyline, can be used with moderate efficacy to reduce neuropathic pain. It is proved that pregabalin relieves pain in chronic pancreatitis [8].

Antioxidant therapy. With aerobic metabolism, by-products occur in the form of active forms of oxygen. When production increases due to pathological conditions, damage caused by oxidative stress occurs. It is known that oxidative stress plays a role in the pathogenesis of chronic pancreatitis [3].

Recent studies indicate that a decrease in antioxidants in patients with chronic pancreatitis may be associated with a decrease in consumption and absorption of substances, constant pain.

Recent meta-analysis showed a decrease in pain symptoms in the use of antioxidants consisting of organic selenium, ascorbic acid, beta-carotene, alpha-tocopherol and methionine [8].

**Conclusion:** Therefore, the main symptoms of chronic pancreatitis are pain syndrome and exocrine insufficiency of the pancreas, respectively, treatment is aimed at eliminating these symptoms. Stopping alcohol and smoking is the first stage of treatment. Non-narcotic analgesics are used to relieve pain, but only with their inefficiency are joined by narcotic ones. The use of replacement enzyme therapy can also reduce pain, and the main purpose is to eliminate the manifestations of enzyme insufficiency of the pancreas such as steatorrhea. The feasibility of using somatostatin counterparts is not proven.

**Список літератури:**

1. Hart PA, Conwell DL. Chronic Pancreatitis: Managing a Difficult Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115(1):49-55. doi: 10.14309/ajg.0000000000000421. PMID: 31764092; PMCID: PMC6940526.
2. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2018 Mar 15;97(6):385-393. PMID: 29671537.
3. van Zeggeren L, Boelens Nabbi R, Kallewaard JW, Steegers M, Cohen SP, Kapural L, van Santvoort H, Wolff A. Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract*. 2025 Apr;25(4):e70030. doi: 10.1111/papr.70030. PMID: 40189721; PMCID: PMC11973027.
4. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016 May 7;387(10031):1957-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00097-0. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26948434.
5. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, van Geenen EJM, Hegyi P, Löhr JM, Dominguez-Munoz JE, de Jonge PJF, Bruno MJ, Verdonk RC; Dutch Pancreatitis Study Group. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022 May;22(4):457-465. doi: 10.1016/j.pan.2022.03.013. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35346599.
6. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, Mukherjee R, Nunes QM, Domínguez-Muñoz JE, Sutton R; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354-1355. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312529. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27941156; PMCID: PMC5530474
7. Strum WB, Boland CR. Advances in acute and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2023 Feb 21;29(7):1194-1201. doi: 10.3748/wjg.v29.i7.1194. PMID: 36926670; PMCID: PMC10011955.
8. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017 Jul;62(7):1702-1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2. Epub 2017 May 13. PMID: 28501969; PMCID: PMC5507364.
9. Erchinger F, Tjora E, Nordaas IK, Dimcevski G, Olesen SS, Jensen N, Dahl EE, Borch A, Nøjgaard C, Novovic S, Barauskas G, Ignatavicius P, Vujasinovic M, Löhr M, Laukkarinen J, Parhiala M, Drewes AM, Engjom T. Pancreatic enzyme treatment in chronic pancreatitis: Quality of management and adherence to guidelines-A cross-sectional observational study. *United European Gastroenterol J*. 2022 Oct;10(8):844-853. doi: 10.1002/ueg2.12276. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35981311; PMCID: PMC9557959.
10. Mayerle J, Hoffmeister A, Werner J, Witt H, Lerch MM, Mössner J. Chronic pancreatitis--definition, etiology, investigation and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 May;110(22):387-93. doi: 10.3238/arztebl.2013.0387. Epub 2013 May 31. PMID: 23826027; PMCID: PMC3698906.

**Boichuk O.M.  
Dronyk I.I.  
Lopushniak L.Ya.  
Mandziuk T.B.  
Biletska D.I.**

*Bukovinian State Medical University*  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331906>

## THE VOMERONASAL ORGAN – A MODERN PERSPECTIVE (Literature Review)

**Бойчук О.М.  
Дроник І.І.  
Лопушняк Л.Я.  
Мандзюк Т.Б.  
Білецька Д.І.**

*Буковинський державний медичний університет*

## ВОМЕРО-НАЗАЛЬНИЙ ОРГАН – СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД (огляд літератури)

### **Abstract**

*The vomeronasal organ (VNO), also known as Jacobson's organ, is a chemoreceptor structure involved in the perception of pheromones – chemical signals animals use for intraspecific communication, particularly for partner recognition, dominance, territory marking, and more. It is primarily associated with pheromone detection – chemical substances that convey information between members of the same species.*

*Objective. To investigate the development, evolution, and functional significance of the vomeronasal organ in humans and various animals, and to outline prospects for future research.*

*Materials and Methods. The study includes a scientific analysis of data from original research publications available on [PubMed] [Google Scholar] regarding the morphology, evolution, and physiology of the vomeronasal organ.*

*Results. The vomeronasal organ has a tubular or oval shape and is symmetrically located on both sides of the nasal septum at the base of the nasal cavity. From an evolutionary standpoint, the VNO played a critical role in early terrestrial vertebrates (e.g., amphibians and reptiles) in communication, sex recognition, and territorial marking. In mammals, the organ has been preserved and has become even more complex – for instance, mice possess hundreds of different pheromone receptors.*

*Conclusions. 1. The vomeronasal organ remains a subject of active investigation in modern science. Although its functionality in humans remains controversial, in many animals the VNO plays a key role in pheromone perception and behavioral regulation. Current research is focused on molecular mechanisms, neural pathways, and evolutionary aspects of this organ. 2. Some studies have identified potentially novel cell types in the mouse VNO, which may shed light on sensory organization and behavioral responses. Moreover, the exploration of the CXCR4 receptor's role in VNO neurogenesis highlights the importance of molecular mechanisms in the organ's development. 3. Consequently, the VNO remains a significant topic in neuroscience, with potential to enhance our understanding of both animal and human behavior. 4. In most lower vertebrates and mammals, the VNO is critical for survival and reproduction. In primates, the development of vision, language, and social behavior reduced the reliance on this structure. In humans, the VNO has become a vestigial organ – similar to the coccyx or appendix – no longer performing a noticeable function. This reflects a broader shift in communication from chemical to visual and auditory signals.*

### **Анотація**

*Вомеро-назальний орган (ВНО), також відомий як орган Якобсона, – це хеморецепторний орган, що бере участь у сприйнятті феромонів, тобто хімічних сигналів, які тварини використовують для міжособистісної комунікації, зокрема для розпізнавання партнера, визначення домінування, території тощо. В основному пов'язаний зі сприйняттям феромонів – хімічних речовин, які передають інформацію між представниками одного виду.*

*Мета дослідження. Дослідити розвиток, еволюцію, функціональне значення вомеро-назального органу у людини та деяких тварин, окреслити перспективи подальших досліджень.*

*Матеріал і методи. У роботі проведено науковий аналіз даних оригінальних дослідницьких публікацій у [PubMed] [Google Scholar] щодо морфології, еволюції та фізіології вомеро-назального органу.*

*Результати. Вомеро-назальний орган має трубчасту або овальну форму, розташований симетрично по обидва боки від носової перегородки, біля основи носової порожнини. В еволюційному аспекті у первинних наземних хребетних (наприклад, амфібій і рептилій) ВНО відігравав критичну роль у виживанні – спілкуванні, розпізнаванні статі, території. У ссавців орган зберігся і став ще складнішим – наприклад, у мишей наявні сотні різних рецепторів до феромонів.*

*Висновки. 1. Вомеро-назальний орган залишається об'єктом активних досліджень у сучасній науці. Незважаючи на те, що у людини його функціональність залишається спірною, у багатьох тварин ВНО відіграє ключову роль у сприйнятті феромонів та регуляції поведінки. Сучасні дослідження зосереджені на вивченні молекулярних механізмів, нейронних шляхів та еволюційних аспектів цього органу. 2. Зокрема, деякі дослідження, виявили потенційно нові типи клітин у ВНО мишей, що може пролити світло на організацію сенсорного сприйняття та поведінки тварин. Крім того, вивчення ролі рецептора CXCR4 у нейрогенезі ВНО, підкреслює важливість молекулярних механізмів у розвитку цього органу. 3. Таким чином, ВНО залишається важливою темою в нейронауці, з потенціалом для розуміння як тваринної, так і людської поведінки. 4. У більшості нижчих хребетних і ссавців ВНО виконує критичну роль у виживанні та розмноженні. У приматів з розвитком зору, мови та соціальної поведінки потреба у ВНО зменшувалася. У людини ВНО перетворився на рудимент – залишок, який не виконує помітної функції (аналогічно до куприка чи апендикса). Це частина загальної тенденції до зміни способів комунікації: від хімічних до зорових та звукових сигналів.*

**Key words:** vomeronasal organ, development, nasal septum, animals, humans, anatomy.

**Ключові слова:** вомеро-назальний орган, розвиток, носова перегородка, тварини, людина, анатомія.

**Introduction.** The vomeronasal organ (VNO), also known as Jacobson's organ, is a chemosensory organ involved in the detection of pheromones – chemical signals animals use for social communication, including partner recognition, dominance establishment, and territorial behavior [1, 2].

The VNO is located in the nasal septum near the base of the nasal cavity, close to the oral cavity [3]. It is primarily involved in the detection of pheromones – chemical compounds that convey information between individuals of the same species.

In many animals, such as snakes, cats, dogs, and rodents, the VNO plays an essential role in behaviors related to reproduction, aggression, and social hierarchy [4-6].

There is ongoing debate regarding the functionality of the VNO in adult humans. Some studies point to the presence of residual VNO structures; however, there is no definitive evidence of active functioning in adults [7-10].

Many animals exhibit the Flehmen response – raising the upper lip and inhaling deeply to direct pheromones toward the VNO (e.g., in horses or cats) [11].

In snakes, the VNO is highly developed, and they use their tongue to collect odor molecules and transfer them to the VNO [12, 13].

**Objective.** To investigate the development, evolution, and functional significance of the vomeronasal organ in humans and certain animals, and to outline perspectives for further study.

**Materials and Methods.** The study includes a scientific analysis of original research publications found on [PubMed] [Google Scholar] focusing on the morphology, evolution, and physiology of the vomeronasal organ.

**Results of the Study.** The vomeronasal organ has a tubular or oval structure, symmetrically located on both sides of the nasal septum at the base of the nasal cavity. In animals, it contains a well-developed sensory

epithelial lining with receptor cells capable of detecting pheromones [14-16].

Components of the VNO:

- Receptor neurons – specialized cells that bind with pheromone molecules;
- Supporting cells – provide structural and metabolic support to receptor cells;
- Ducts – open into the nasal or oral cavities;
- Neural connections – from receptors, signals are transmitted via the vomeronasal nerve to the accessory olfactory bulb.

**Mechanism of Action** VNO detects pheromones from the air or surfaces (often collected by the tongue, as in snakes). Molecules enter through specialized ducts. Upon binding with specific pheromones, receptor cells activate and send signals to the brain-specifically the limbic system – triggering instinctive behavioral responses such as mating, aggression, or avoidance [17-21].

**Evolutionary Aspect:** In early terrestrial vertebrates (amphibians and reptiles), the VNO played a critical role in survival – enabling communication and sex/territory recognition. In mammals, it evolved into a more complex system; mice, for instance, possess hundreds of unique pheromone receptors [22-24]. In humans, the organ is rudimentary – formed during embryonic development but often regresses or remains underdeveloped. Although some researchers have identified VNO-like structures in adults, they are thought to be nonfunctional due to the absence of receptors and neural connections [25, 26].

Some animals have VNOs sensitive enough to detect individual pheromone molecules in the air. There is some evidence suggesting that pheromones may influence the emotional state of humans, but a direct link to the VNO remains unproven. Moreover, humans lack the accessory olfactory bulb, which in animals is essential for signal transmission, rendering any existing VNO in humans likely nonfunctional (see Fig. 1, Tables 1 and 2).

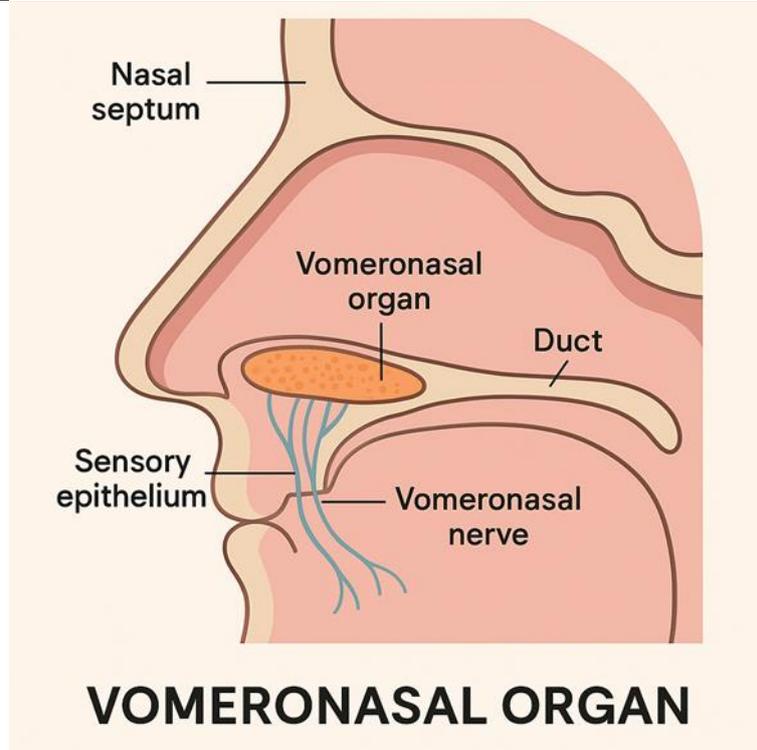


Fig. 1. Diagram of the vomeronasal organ

Table 1

Comparative table of the state of the vomeronasal organ in different animal species and humans

Species	Presents of VNO	Degree of development	Functionality	Main role
Mice, rats	Yes	High	Fully functional	Sex recognition, aggression
Cats, dogs	Yes	High	Fully functional	Social behavior, territorial marking
Snakes, lizards	Yes	High	Fully functional	Hunting, orientation, pheromone detection
Horses, deer	Yes	High	Fully functional	Reproduction, Flehmen response
Primates (some)	Partial	Species-dependent	Partial/reduced	Behavioral communication
Humans	Vestigial	Poorly-developed	Doubtful/absent	Unknown or lost function

Table 2

Evolutionary trends in vomeronasal organ development across animal groups and humans				
Animal group/species	VNO presence	Functionality	Evolutionary trend	Comment
Fish	Absent	-	Never developed	Live in water, use alternative chemosensory organs
Amphibians	Present	High	Beginning of VNO formation	Aids in mate finding and orientation
Reptiles	Present	High	Key sensory development	Use tongue + VNO for environmental sensing
Lower mammals (Rodents)	Present	High	Increased sensitivity	Possess many pheromone receptors
Predators (cats, dogs)	Present	High	Enhanced behavioral role	Strong links to territory, dominance, mating
Ungulates (Horses, Deer)	Present	High	Seasonal mating significance	Flehmen response to activate VNO
Primates (lower)	Partial	Moderate	Reduction trend	Rely less on olfaction, more on vision
Primates (higher, hominids)	Partial	Minimal or absent	Further reduction	Shift toward visual/cognitive communication
Humans	Vestigial	Nonfunctional	Loss of function	May exist structurally, but non-functional

#### Notable Researchers in VNO Studies:

Ludvig Levin Jacobson – Danish surgeon and anatomist who first described the VNO in detail in mammals in 1813. The organ is also named Jacobson's organ in his honor [27];

Catherine Dulac – Identified the genes encoding pheromone receptors in mammals and studied pheromone signaling in mice;

Trese Leinders-Zufall – Known for research on the olfactory system and neural pathways mediating innate social behavior, including TRPC5 protein function [28];

Kazushige Touhara – Studied functional characteristics of olfactory receptors and identified natural ligands, particularly in the context of the VNO [29];

Charles Wysocki – Researched olfactory genetics in mice and humans, including the VNO and the major histocompatibility complex [30, 31];

Timothy D. Smith and Kunwar P. Bhatnagar – Investigated the presence and development of the human VNO, analyzing both prenatal and postnatal stages [16, 25].

#### Additional prominent researchers:

Ken Murata – Studies neural mechanisms underlying VNO-mediated aggressive behavior;

Takumi Itakura – Explores specific VNO receptors involved in male-male aggression via hypothalamic neurons;

Kazunari Miyamichi – Investigates VNO-related neural circuits and their influence on animal behavior [32].

These scientists have made significant contributions to understanding the VNO's structure, function, and evolutionary importance and continue to expand

our knowledge of its role in social and aggressive behavior.

#### Conclusions:

1. The vomeronasal organ remains a key subject of current scientific inquiry. While its function in humans is still under debate, in many animals it is essential for pheromone detection and behavior regulation. Contemporary research focuses on molecular mechanisms, neural circuits, and evolutionary development.

2. Recent findings have identified potentially new cell types in the mouse VNO, which may further elucidate sensory processing and behavior. Studies on the CXCR4 receptor also highlight its critical role in the VNO's neurogenesis.

3. As such, the VNO holds promise for deepening our understanding of animal and human behavior.

4. In most lower vertebrates and mammals, the VNO plays a crucial role in survival and reproduction. Among primates, its importance declined with the advancement of vision, speech, and complex social interaction. In humans, the VNO became a vestigial organ – comparable to the coccyx or appendix – reflecting a shift from chemical to visual and auditory communication.

#### List of Literature

1. Kaczmarek P, Hermyt M, Rupik W. Embryology of the VNO and associated structures in the grass snake *Natrix natrix* (Squamata: Naticinae): a 3D perspective. *Front Zool.* 2017 Jan 13;14:1. doi:10.1186/s12983-017-0188-y.

2. Stoyanov GS, Sapundzhiev NR, Tonchev AB. The vomeronasal organ: History, development, morphology, and functional neuroanatomy. *Handb Clin*

- Neurol. 2021;182:283-291. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00020-4.
3. Stoyanov GS, Matev BK, Valchanov P, Sapundzhiev N, Young JR. The Human Vomeronasal (Jacobson's) Organ: A Short Review of Current Conceptions, With an English Translation of Potiquet's Original Text. *Cureus*. 2018 May 17;10(5):e2643. doi: 10.7759/cureus.2643.
  4. Tachikawa KS, Yoshihara Y, Kuroda KO. Behavioral transition from attack to parenting in male mice: a crucial role of the vomeronasal system. *J Neurosci*. 2013 Mar 20;33(12):5120-6. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2364-12.2013. Erratum in: *J Neurosci*. 2013 May 29;33(22):9563.
  5. Nunez-Parra A, Pugh V, Araneda RC. Regulation of adult neurogenesis by behavior and age in the accessory olfactory bulb. *Mol Cell Neurosci*. 2011 Aug;47(4):274-85. doi: 10.1016/j.mcn.2011.05.003.
  6. Voznessenskaya VV. Influence of Cat Odor on Reproductive Behavior and Physiology in the House Mouse: (*Mus Musculus*). In: Mucignat-Caretta C, editor. *Neurobiology of Chemical Communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 14. PMID: 24830030.
  7. Halpern M, Martínez-Marcos A. Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Prog Neurobiol*. 2003 Jun;70(3):245-318. doi: 10.1016/s0301-0082(03)00103-5. PMID: 12951145.
  8. Frasnelli J, Lundström JN, Boyle JA, Katsarkas A, Jones-Gotman M. The vomeronasal organ is not involved in the perception of endogenous odors. *Hum Brain Mapp*. 2011 Mar;32(3):450-60. doi: 10.1002/hbm.21035.
  9. Gebhart VM, Rodewald A, Wollbaum E, Hertel K, Bitter T, Jirikowski GF. Evidence for accessory chemosensory cells in the adult human nasal cavity. *J Chem Neuroanat*. 2019 Dec 23;104:101732. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.101732.
  10. Wang Z, Nudelman A, Storm DR. Are pheromones detected through the main olfactory epithelium? *Mol Neurobiol*. 2007 Jun;35(3):317-23. doi: 10.1007/s12035-007-0014-1.
  11. Swaisgood RR, Lindburg DG, Zhou X, Owen MA. The effects of sex, reproductive condition and context on discrimination of conspecific odours by giant pandas. *Anim Behav*. 2000 Aug;60(2):227-237. doi: 10.1006/anbe.2000.1464.
  12. Kaczmarek P, Rupik W. Structural and ultrastructural studies on the developing vomeronasal sensory epithelium in the grass snake *Natrix natrix* (Squamata: Colubroidea). *J Morphol*. 2021 Mar;282(3):378-407. doi: 10.1002/jmor.21311.
  13. Buchtová M, Boughner JC, Fu K, Diewert VM, Richman JM. Embryonic development of *Python sebae* - II: Craniofacial microscopic anatomy, cell proliferation and apoptosis. *Zoology (Jena)*. 2007;110(3):231-51. doi: 10.1016/j.zool.2007.01.006.
  14. Taniguchi K, Mikami S. Fine structure of the epithelia of the vomeronasal organ of horse and cattle. A comparative study. *Cell Tissue Res*. 1985;240(1):41-8. doi: 10.1007/BF00217556.
  15. Ma L, Haga-Yamanaka S, Yu QE, Qiu Q, Kim S, Yu CR. Imaging neuronal responses in slice preparations of vomeronasal organ expressing a genetically encoded calcium sensor. *J Vis Exp*. 2011 Dec 6;(58):3404. doi: 10.3791/3404.
  16. Smith TD, Bhatnagar KP. The human vomeronasal organ. Part II: prenatal development. *J Anat*. 2000 Oct;197 Pt 3(Pt 3):421-36. doi: 10.1046/j.1469-7580.2000.19730421.x.
  17. Decoster L, Trova S, Zucca S, Bulk J, Gouveia A, Ternier G, et al. A GnRH neuronal population in the olfactory bulb translates socially relevant odors into reproductive behavior in male mice. *Nat Neurosci*. 2024 Sep;27(9):1758-1773. doi: 10.1038/s41593-024-01724-1.
  18. Dietz A, Senf K, Neuhaus EM. Stem cell expression of CXCR4 regulates tissue composition in the vomeronasal organ. *J Cell Sci*. 2025 Jan 1;138(1):jcs263451. doi: 10.1242/jcs.263451.
  19. Kashiwayanagi M. Molecular and Neural Mechanisms of Pheromone Reception in the Rat Vomeronasal System and Changes in the Pheromonal Reception by the Maturation and Sexual Experiences. In: Mucignat-Caretta C, editor. *Neurobiology of Chemical Communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 12. PMID: 24830035.
  20. Berliner DL, Monti-Bloch L, Jennings-White C, Diaz-Sanchez V. The functionality of the human vomeronasal organ (VNO): evidence for steroid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1996 Jun;58(3):259-65. doi: 10.1016/0960-0760(96)00062-3.
  21. Martínez-Ricós J, Agustín-Pavón C, Lanuza E, Martínez-García F. Role of the vomeronasal system in intersexual attraction in female mice. *Neuroscience*. 2008 May 2;153(2):383-95. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.002.
  22. Dhawan SS, Yedavalli V, Massoud TF. Atavistic and vestigial anatomical structures in the head, neck, and spine: an overview. *Anat Sci Int*. 2023 Jul;98(3):370-390. doi: 10.1007/s12565-022-00701-7.
  23. Moreno N, González A. Development of the vomeronasal amygdala in anuran amphibians: hodological, neurochemical, and gene expression characterization. *J Comp Neurol*. 2007 Aug 20;503(6):815-31. doi: 10.1002/cne.21422.
  24. Francia S, Pifferi S, Menini A, Tirindelli R. Vomeronasal Receptors and Signal Transduction in the Vomeronasal Organ of Mammals. In: Mucignat-Caretta C, editor. *Neurobiology of Chemical Communication*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chapter 10. PMID: 24830038.
  25. Smith TD, Laitman JT, Bhatnagar KP. The shrinking anthropoid nose, the human vomeronasal organ, and the language of anatomical reduction. *Anat Rec (Hoboken)*. 2014 Nov;297(11):2196-204. doi: 10.1002/ar.23035.
  26. Ortmann R. Über Sinneszellen am fetalen vomeronasalen Organ des Menschen. Ein Beitrag zur Variabilität seiner Differenzierung bzw. Rudimentierung [The sensory cells of the fetal vomeronasal organ in the human. A contribution to the variability of their differentiation and rudimentary development].

HNO. 1989 May;37(5):191-7. German. PMID: 2659559.

27. Jacobson L, Trotier D, Døving KB. Anatomical description of a new organ in the nose of domesticated animals by Ludvig Jacobson (1813). *Chem Senses*. 1998 Dec;23(6):743-54. doi: 10.1093/chemse/23.6.743.

28. Leinders-Zufall T, Lane AP, Puche AC, Ma W, Novotny MV, Shipley MT, Zufall F. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*. 2000 Jun 15;405(6788):792-6. doi: 10.1038/35015572. Erratum in: *Nature* 2000 Nov 30;408(6812):616. PMID: 10866200.

29. Shirasu M, Yoshikawa K, Takai Y, Nakashima A, Takeuchi H, Sakano H, Touhara K. Olfactory receptor and neural pathway responsible for highly selective

sensing of musk odors. *Neuron*. 2014 Jan 8;81(1):165-78. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.021.

30. Wysocki CJ, Lepri JJ. Consequences of removing the vomeronasal organ. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991 Oct;39(4B):661-9. doi: 10.1016/0960-0760(91)90265-7.

31. Wysocki CJ, Yamazaki K, Curran M, Wysocki LM, Beauchamp GK. Mice (*Mus musculus*) lacking a vomeronasal organ can discriminate MHC-determined odortypes. *Horm Behav*. 2004 Sep;46(3):241-6. doi: 10.1016/j.yhbeh.2004.02.010.

32. Miyamichi K. Neural basis for behavioral plasticity during the parental life-stage transition in mice. *Front Neural Circuits*. 2024 Jan 16;17:1340497. doi: 10.3389/fncir.2023.1340497.

*Melenko Svitlana Romanivna,*  
*PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology*  
*Bukovinian State Medical University*  
*Hlushak Nataliia Serhievna*  
*Student*  
*Bukovinian State Medical University*  
*Grezhynets Maksym Vasyliovych,*  
*Student*  
*Bukovinian State Medical University*

## HIV EPIDEMIOLOGY IN UKRAINE AND EASTERN EUROPE, THE INFLUENCE OF MIGRATION PROCESSES ON HIV CO-INFECTIONS

### **Abstract:**

*This thesis examines the epidemiology of HIV in Ukraine and Eastern Europe, with a specific focus on the influence of migration processes on the detection and treatment of HIV and associated co-infections such as tuberculosis (TB) and hepatitis C (HCV). Ukraine and Eastern Europe have witnessed a significant rise in HIV cases, particularly among vulnerable populations, due in part to economic hardship, conflict, and mass migration. Migrants often face unique challenges in accessing healthcare, which exacerbates the spread of HIV and complicates the management of co-infections.*

*Using a mixed-methods approach, this research combines quantitative epidemiological data with qualitative insights from interviews and case studies. The findings reveal that migration limits access to HIV testing and treatment, resulting in lower adherence rates and higher co-infection risks. This work highlights the urgent need for coordinated public health strategies that prioritize migrant healthcare accessibility, address stigma, and foster cross-border cooperation. By developing policies tailored to the needs of migrant populations, Ukraine and Eastern Europe can mitigate the HIV epidemic's impact and improve overall healthcare outcomes for at-risk groups.*

**Keywords:** *HIV Epidemiology, Ukraine, Eastern Europe, Migration, Co-infections, Tuberculosis (TB), Hepatitis C (HCV), Public Health, ART Adherence, Healthcare Accessibility, HIV Stigma, Cross-border Cooperation, HIV Testing*

**Introduction:** The HIV/AIDS epidemic remains a significant public health challenge globally, with Ukraine and Eastern Europe exhibiting some of the highest HIV rates outside of Sub-Saharan Africa [19]. In Ukraine, war, economic hardship, and high levels of population mobility have exacerbated the HIV-crisis, particularly among vulnerable populations like migrants and marginalized communities [14]. This article investigates the unique factors influencing HIV epidemiology in Ukraine and Eastern Europe, focusing on the substantial role migration plays in complicating HIV detection, co-infection management, and treatment adherence [6].

Progressive immunodeficiency in people with HIV often leads to a higher likelihood of developing secondary diseases of both infectious and non-infectious origins. Among the most significant are opportunistic infections, frequently triggered by cytomegalovirus, herpes simplex viruses 1 and 2, and Epstein-Barr virus. HIV-positive individuals are also highly susceptible to hepatitis B and C, as these infections share similar transmission routes with HIV [3]. Research indicates that co-infections with other viruses can significantly worsen HIV progression [22].

**Objectives, methods and materials:** This study's primary objective is to assess how migration influences HIV and related co-infections in Eastern Europe and to evaluate current efforts and strategies to manage the epidemic within migrant populations. Specifically, this research seeks to answer the following questions:

1. What are the current HIV epidemiological trends in Ukraine and Eastern Europe?
2. How does migration influence the spread and management of HIV and co-infections such as tuberculosis (TB) and hepatitis C (HCV)?
3. What barriers do migrant populations face in accessing HIV testing, treatment, and co-infection management?
4. How can public health policies be improved to ensure better healthcare access for migrants?

This thesis adopts a mixed-method approach, combining quantitative analysis of HIV and co-infection epidemiological data with qualitative insights from interviews and case studies involving healthcare providers and migrant communities. Data sources include national health statistics, reports from the World Health Organization (WHO) and UNAIDS, and regional studies from accessible data aggregators, like PubMed and Google Scholar.

**Results:** The global HIV epidemic has seen significant regional variation, with Sub-Saharan Africa bearing the highest burden [3]. Eastern Europe, however, represents one of the few regions where HIV incidence continues to rise. Among Eastern European countries, Ukraine has the highest rate of HIV infection, attributed to factors like the high prevalence of injection drug use and political instability.

Co-infections with TB and HCV are particularly common among people living with HIV (PLHIV) in Eastern Europe, complicating treatment and increasing mortality rates [7]. TB, the leading cause of death

among PLHIV globally, is prevalent in Eastern Europe due to poor healthcare infrastructure, drug-resistant TB strains, and limited resources for dual-treatment regimens.

Migration is a dynamic and complex phenomenon in Eastern Europe, driven by factors like conflict, economic hardship, and political instability [16]. In Ukraine, ongoing war has displaced millions, both internally and internationally, creating an environment where HIV and other infectious diseases can spread more readily [23]. Migrant populations are often at increased risk for HIV due to limited access to healthcare, inconsistent ART adherence, and higher exposure to high-risk behaviors.

Studies indicate that migrants in Eastern Europe [5] often lack access to consistent healthcare services, which affects HIV detection, treatment adherence, and co-infection management [18]. Language barriers, legal restrictions, and stigma contribute to this healthcare gap, leaving migrants vulnerable to untreated or poorly managed HIV and associated co-infections. Ukraine's HIV prevalence has escalated in recent decades, making it a significant health crisis [1]. Political instability and a high rate of injection drug use have contributed to the rapid spread of the virus, while the country's healthcare infrastructure struggles to provide consistent treatment and preventive care [21].

Populations at heightened risk for HIV in Ukraine and Eastern Europe include injection drug users (IDUs), men who have sex with men (MSM), sex workers, and migrants [9]. These groups face significant stigma, legal barriers, and healthcare limitations, all of which increase their vulnerability to HIV and its associated co-infections [10].

Ukraine and neighboring countries face numerous obstacles in combatting the HIV epidemic, including limited healthcare funding, societal stigma, and logistical challenges in reaching mobile populations [8]. Migrants are particularly affected by these barriers, which impede both their access to testing services and ART [13].

Russian aggression has led to high rates of internal and external migration, with displaced individuals often living in informal settlements with limited access to health services. Such environments facilitate the spread of infectious diseases and make it difficult to maintain consistent ART regimens [17].

Migrants face a range of barriers in accessing healthcare, including lack of insurance, restricted healthcare eligibility, language differences, and discrimination. This results in significant gaps in HIV testing and co-infection treatment, especially among undocumented migrants who fear deportation or other repercussions. While ART is available in many parts of Ukraine, adherence is often inconsistent among migrant populations [11]. Delays in HIV testing and late diagnoses complicate treatment and heighten the risk of co-infections, leading to increased morbidity and mortality [12].

Ukraine's healthcare system, while advancing in HIV treatment and support, faces limitations in providing consistent care to displaced or migrant populations. Neighboring countries also struggle to provide cross-

border healthcare, underscoring the need for international cooperation. Non-governmental organizations and international aid play a crucial role in bridging healthcare gaps, offering resources for HIV prevention, testing, and treatment programs [20]. However, funding remains insufficient to meet the demand, especially in high-migration regions.

To improve healthcare access for migrants, policies promoting cross-border collaboration and migrant healthcare rights are essential. Integrating healthcare services with local government support and international organizations could help mitigate barriers faced by migrant populations [2]. Raising awareness about HIV among migrant populations and reducing stigma are essential to encourage testing and treatment adherence [11]. Mobile clinics and community outreach can play vital roles in connecting migrants with healthcare resources.

Implementing joint HIV and TB or HCV programs could streamline treatment and reduce mortality among HIV-positive individuals with co-infections [15]. Strategies such as integrating TB screening into HIV treatment facilities can improve early detection and management. Enhanced data collection on migrant populations and health outcomes can improve our understanding of HIV epidemiology and inform better-targeted interventions [4]. Establishing cross-border health data sharing agreements could help track and support migrants needing ART and other treatments.

**Conclusion:** migrants face many vulnerabilities in accessing testing and treatment.

1. Migration complicates HIV detection and treatment, as migrants encounter unique barriers that impede ART adherence and facilitate the spread of co-infections.

2. The findings underscore the need for targeted public health strategies that prioritize migrant-friendly healthcare, international collaboration, and stigma reduction.

3. Public health efforts must adapt to the unique needs of migrant populations in Eastern Europe to prevent further escalation of the HIV epidemic. Enhancing healthcare access for migrants requires multifaceted policy improvements that address both systemic and practical barriers. First, policies must prioritize universal healthcare access for migrants, regardless of their legal status, to reduce health disparities, prevent the spread of communicable diseases within both migrant, and host communities. This could include implementing universal screening and treatment services for HIV and other infectious diseases, which would particularly benefit migrants often excluded from routine healthcare.

4. Policies should include funding for NGOs and local organizations already working with migrant populations, as these groups are well positioned to bridge gaps in healthcare access. Expanding mobile clinics and telemedicine options could also provide more flexible, on-the-go care, especially for migrants in remote or underserved areas.

5. Future research should investigate the specific needs of sub-groups within migrant

populations and explore innovative, mobile healthcare solutions to support these communities.

#### Literature:

- Ahrenstorff, G., Dopfer-Jablonka, A., Joean, O., Knuth, C., Silchmueller, M., Thiele, T., ... & Behrens, G. M. (2024). Status of HIV and comorbidities in refugees with HIV from Ukraine. *HIV medicine*, 25(4), 479-483.
- Aleksandrenko, H., Shevchenko, M., & Chervak, O. Digital Health Intervention Reconnects War-Affected People Living with HIV to Healthcare: Ukraine Case Study. Available at SSRN 4776552.
- Barnett, T., Whiteside, A., Khodakevich, L., Kruglov, Y., & Steshenko, V. (2000). The HIV/AIDS epidemic in Ukraine: its potential social and economic impact. *Social science & medicine*, 51(9), 1387-1403.
- Dumchev, K. Implementation of HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) among People Who Inject Drugs (PWID) in Ukraine.
- Genowska, A., Zarębska-Michaluk, D., Parczewski, M., Strukcinskiene, B., Rzymiski, P., & Flisiak, R. (2024). Impact of the COVID-19 and War Migration on HIV/AIDS Epidemiology in Poland. *Journal of Clinical Medicine*, 13(14).
- Govender, R. D., Hashim, M. J., Khan, M. A., Mustafa, H., & Khan, G. (2021). Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe. *Journal of epidemiology and global health*, 11(3), 296-301. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.210621.001>
- Kvasnevskaya, Y., Faustova, M., Voronova, K., Basarab, Y., & Lopatina, Y. (2024). Impact of war-associated factors on spread of sexually transmitted infections: a systemic review. *Frontiers in public health*, 12, 1366600.
- Massmann, R., Groh, T., Jilich, D., Bartková, D., Bartovská, Z., Chmelař, J., Chrdle, A., Dlouhý, P., Cimrman, Š., Guimaraes da Silva, S., Kapla, J., Kubiska, M., Snopková, S., Svačina, R., Zlámal, M., Samsonová, O., & Sedláček, D. (2023). HIV-positive Ukrainian refugees in the Czech Republic. *AIDS (London, England)*, 37(12), 1811-1818. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003633>
- Melnychuk, S., Balakireva, O., Pavlova, D., Lopatenko, A., McClarty, L. M., Lazarus, L., ... & Dynamics study team. (2024). Joint HIV and hepatitis C virus phylogenetic analyses signal network overlap among women engaged in sex work and men who purchase sex. *International journal of STD & AIDS*, 09564624241287259.
- Meyer-Rath, G., & Imai-Eaton, J. W. (2024). Optimising HIV spending in eastern Europe and central Asia. *The Lancet HIV*, 11(10), e654-e655.
- Mody, A., Sohn, A. H., Iwuiji, C., Tan, R. K., Venter, F., & Geng, E. H. (2024). HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. *The Lancet*, 403(10425), 471-492.
- Morozova, O., Kornilova, M., Makarenko, O., Antoniuk, S., Liulchuk, M., Varetska, O., & Dumchev, K. (2024). Patterns of daily oral HIV PrEP adherence among people who inject drugs in Ukraine: an analysis of biomarkers. *Journal of the International AIDS Society*, 27, e26319.
- Ottesen, T. D., Wickersham, J. A., Lawrence, J. C., Antoniuk, S., Zezuliu, O., Polonsky, M., ... & Altice, F. L. (2024). High rates of deferring antiretroviral treatment for patients with HIV and substance use disorders: Results from a national sample of HIV physicians in Ukraine. *Plos one*, 19(7), e0305086.
- Sazonova, Y., Kulchynska, R., Sereda, Y., Azarskova, M., Novak, Y., Saliuk, T., Kornilova, M., Liulchuk, M., Vitek, C., & Dumchev, K. (2020). HIV treatment cascade among people who inject drugs in Ukraine. *Plos one*, 15(12), e0244572. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244572>
- Sodeke, O., Shah, S., Pals, S., Riabokon, S., Samsonova, O., Mishara, F., ... & da Silva, J. Lower Tuberculosis Incidence Among People with HIV Who Completed Isoniazid Preventive Therapy in Ukraine, a High-Burden Multidrug-Resistant Tuberculosis Setting: A Retrospective Cohort Study. Available at SSRN 4865064.
- Sosnovenko, D. S., Kobliuk, Z. V., & Skrypka, N. V. (2021). Current epidemiological state of HIV infection in Ukraine. In *The XIII International Science Conference «Perspective of science and practice», December 13-15, Amsterdam, Netherlands*. 322 p. (p. 159).
- van Bremen, K., Parczewski, M., Monin, M., Leszczyszyn-Pynka, M., Schlabe, S., Lenkiewicz, F., ... & Aksak-Wąs, B. (2024). HIV Care in Ukrainian Migrants in Two European Countries: All the Same?. *Pathogens*, 13(8), 621.
- Vasylyeva, T. I., Liulchuk, M., Friedman, S. R., Sazonova, I., Faria, N. R., Katzourakis, A., ... & Magiorkinis, G. (2018). Molecular epidemiology reveals the role of war in the spread of HIV in Ukraine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(5), 1051-1056.
- World Health Organization. (2019). HIV/AIDS surveillance in Europe 2019: 2018 data.
- Załęski, A., Lembas, A., Dyda, T., Siwak, E., Osińska, J., Suchacz, M., ... & Wiercińska-Drapała, A. (2024). Changes in Primary HIV-1 Drug Resistance Due to War Migration from Eastern Europe. *Journal of Immigrant and Minority Health*, 26(1), 15-22.
- Zeziulin, O., Kornilova, M., Deac, A., Morozova, O., Varetska, O., Pykalo, I., & Dumchev, K. (2024). Modes of HIV transmission among young women and their sexual partners in Ukraine. *Plos one*, 19(6), e0305072.
- Меленко, С. Р., Москалюк, В. Д., Пижи́к, М. А., Сухоли́ткий, Ю. Р., & Гри́цюк, М. О. (2023). Вірусні ко-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію. *Клінічна та експериментальна патологія*, 22(2).
- Монакова, О. С., Захарченко, В. С., Харківська, Д. О. (2024). The risk of spreading infectious diseases as a result of the war in Ukraine from 2014 to the present. *Каразинський імунологічний журнал*, 7(13), 98-108.

*Дудка Тетяна Володимирівна*  
доцент кафедри, кандидат медичних наук  
доцент закладу вищої освіти кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб

*Заяць Максим Володимирович*  
Студент 6 курсу, спеціальності “медицина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331914>

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОМЕХАНІЗМ ТА КЛІНІЧНУ КАРТИНУ ХВОРОБИ ВІЛЬСОНА- КОНОВАЛОВА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

*Dudka Tetyana Volodymyrivna*  
*Zayats Maksym Volodymyrovych*

### CURRENT VIEWS ON THE PATHOMECHANISM AND CLINICAL PICTURE OF WILSON- KONOVALOV'S DISEASE (LITERATURE REVIEW)

#### **Анотація.**

Хвороба Вільсона – Коновалова (ХВК) — рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, що полягає в порушенні транспорту міді в організмі внаслідок мутацій у АТР7В-гені. Патологія характеризується накопиченням міді в печінці, центральній нервовій системі, рогівці, нирках, серці, кістках та інших тканинах. Без лікування захворювання прогресує до цирозу, неврологічного дефіциту та летальних ускладнень [1]

#### **Abstract**

Wilson-Konovalov's disease (WD) is a rare autosomal recessive disease that consists in a violation of copper transport in the body due to mutations in the ATP7B gene. The pathology is characterized by the accumulation of copper in the liver, central nervous system, cornea, kidneys, heart, bones and other tissues. Without treatment, the disease progresses to cirrhosis, neurological deficit and fatal complications [1]

**Ключові слова:** мідь, накопичення, гепатит, цироз, кільце Кайзера-Флейшера, спадковість.  
**Keywords:** copper, accumulation, hepatitis, cirrhosis, Kaiser-Fleischer ring, heredity.

Хвороба Вільсона – Коновалова є рідкісною спадковою патологією обміну міді, що характеризується її надмірним накопиченням у тканинах з розвитком мультисистемного ураження. Захворювання має аутосомно-рецесивний тип успадкування й асоційоване з мутаціями гена АТР7В, що локалізується на довгому плечі 13-ї хромосоми (13q14.3) і кодує білок, відповідальний за транспортування міді в гепатоцитах. Порушення функціонування цього білка унеможливорює фізіологічне виведення міді з печінки в жовч, що веде до її накопичення, внутрішньоклітинного пошкодження і подальшого системного токсичного ураження. Поширеність: 1:30 000 – 1:100 000 осіб (частіше у замкнених популяціях). Найбільш високі оцінки поширеності отримані з регіонів світу, де поширені шлюби між двоюрідними братами/сестрами [1,2].

Патогенетично відбувається порушення виведення міді з гепатоцитів що в свою чергу призводить до: інтрацелюлярного накопичення міді, та вивільнення вільної міді в кров. Токсичний ефект міді реалізується через генерацію вільних радикалів, ліпідну пероксидацію мембран, порушення функцій мітохондрій, некроз та апоптоз клітин. Відбувається депонування міді у тканинах з високим метаболізмом. Якщо процес відбувається в печінці проявами будуть гепатит, цироз. Якщо в головному

мозку - паркінсоноподібним синдромом, дистонією. Очі матимуть патогномонічне кільце Кайзера-Флейшера (рогівка) [2].

Клінічні прояви хвороби залежать від віку дебюту, домінування гепатичних або неврологічних синдромів, а також ступеня акумуляції міді в різних органах. Перші симптоми можуть з'явитися як у дитячому, так і в молодому дорослому віці, найчастіше між 10 і 30 роками життя [2,3]. Ураження печінки зазвичай маніфестує у вигляді хронічного гепатиту, стеатозу, або ж маніфестного цирозу, а в окремих випадках – блискавичної печінкової недостатності, що клінічно не відрізняється від іншої етіології. За відсутності вчасного втручання гепатичний варіант трансформується у термінальні стадії із формуванням портальної гіпертензії, асцити та енцефалопатії [3]. Гістологічні зміни ранньої стадії накопичення міді в печінці включають макростеатоз, мікростеатоз і глікогеновані ядра. Ці зміни є неспецифічними і можуть спостерігатися при різних інших захворюваннях, таких як неалкогольний стеатогепатит. Проміжні стадії захворювання характеризуються перипортальним запаленням, мононуклеарними клітинними інфільтратами, лобулярним некрозом і містковим фіброзом. Тільця Меллорі можна побачити приблизно в 50% зразків біопсії. У пацієнтів із гострою печінковою недостатністю (ГПН) на тлі цирозу спостерігається апоптоз і некроз паренхіми [4].

Неврологічна форма захворювання, зазвичай маніфестна у підлітковому або молодому віці, включає тремор, дистонічні порушення, спастичність, дизартрію, когнітивні розлади. Враження підкіркових ядер мозку зокрема базальних гангліїв зумовлює розвиток екстрапірамідних симптомів, які можуть імітувати ювенільні форми паркінсонізму, хворобу Гантінгтона, або дистонічні синдроми [5]. Ураження рогівки з формуванням кільця Кайзера–Флейшера є патогномонічним і виявляється у більшості пацієнтів із неврологічними проявами, а також у частини хворих із гепатичною формою. Крім того, можуть виявлятися гемолітична анемія, аритмії, остеартропатії, нефропатії, що обумовлює необхідність мультидисциплінарного підходу до діагностики [6].

Для підтвердження діагнозу використовують комплексну оцінку клінічних, біохімічних, морфологічних та молекулярно-генетичних параметрів. Зниження рівня церулоплазміну менше 20 мг/дл, підвищене добове виведення міді із сечею (>100 мкг/доба), а також підвищення вмісту вільної міді в сироватці вважаються ключовими біохімічними маркерами. Біопсія печінки з визначенням тканинної концентрації міді понад 250 мкг/г сухої тканини є діагностичною, хоча й інвазивною [6,7].

Генетичне тестування на мутації АТР7В та офтальмоскопічне виявлення кільця Кайзера–Флейшера значно підвищують точність діагностики, особливо у сумнівних випадках. Візуалізація змін головного мозку за допомогою МРТ демонструє характерні зміни у базальних гангліях, які є маркерами тривалого токсичного ураження [7].

Лікування має на меті як елімінацію надлишкової міді, так і блокування її повторного надходження. Основу терапії становить хелатування міді за допомогою пеніциламіну або тріентину. Пеніциламін, що є препаратом першої лінії, утворює водорозчинні комплекси з міддю, полегшуючи її виведення із сечею. Його застосування може ускладнюватися розвитком побічних ефектів, зокрема нефротичного синдрому, лейкопенії, тромбцитопенії, у зв'язку з чим за наявності протипоказань перевагу надають тріентину [8]. У пацієнтів із мінімальними клінічними проявами або з метою підтримуючої терапії ефективним є призначення препаратів цинку, які зменшують абсорбцію міді в кишківнику шляхом індукції металотіонеїну [9].

Дотримання дієти з обмеженням продуктів, багатих на мідь (печінка, морепродукти, шоколад, горіхи), також є важливою складовою терапевтичного підходу. У випадках декомпенсованого цирозу або печінкової недостатності єдиним ефективним методом лікування залишається ортотопічна трансплантація печінки, що не лише відновлює печінкову функцію, а й нормалізує метаболізм міді, оскільки трансплантована печінка має інтактний ген АТР7В [10,11].

Прогноз захворювання значною мірою залежить від своєчасності встановлення діагнозу та прихильності до лікування. При ранній діагностиці і дотриманні призначеної терапії можливе збереження повноцінної життєдіяльності пацієнтів без

значних неврологічних або гепатичних порушень. Навпаки, при тривалому відтермінуванні лікування хвороба прогресує до незворотних змін із розвитком тяжких ускладнень і високою летальністю [12].

**Висновок:** Таким чином, хвороба Вільсона – Коновалова є складним мультисистемним захворюванням із чітко окресленим молекулярним дефектом, патофізіологічними механізмами токсичності міді та характерною клініко-біохімічною картиною. Її своєчасне розпізнавання та патогенетична терапія мають вирішальне значення для попередження тяжкої інвалідизації та летальних наслідків. Враховуючи потенційний поліморфізм клінічних проявів, особливо у молодих пацієнтів із невизначеним гепатоневрологічним синдромом, діагностика ХВК має розглядатися як обов'язковий етап диференційного пошуку.

#### Список літератури.

- 1 Wungjiranirun, Manida, and Kaveh Sharzehl. "Wilson's Disease." *Seminars in neurology* vol. 43,4 (2023): 626-633. doi:10.1055/s-0043-1771465
- 2 Gromadzka, Grażyna et al. "Wilson's Disease-Genetic Puzzles with Diagnostic Implications." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 13,7 1287. 29 Mar. 2023, doi:10.3390/diagnostics13071287
3. Zhang, Shijie et al. "Clinical and genetic characterization of a large cohort of patients with Wilson's disease in China." *Translational neurodegeneration* vol. 11,1 13. 28 Feb. 2022, doi:10.1186/s40035-022-00287-0
4. Li, Wen-Jie et al. "Wilson's disease: Food therapy out of trace elements." *Frontiers in cell and developmental biology* vol. 10 1091580. 21 Dec. 2022, doi:10.3389/fcell.2022.1091580
5. Kasztelan-Szczerbinska, Beata, and Halina Cichoz-Lach. "Wilson's Disease: An Update on the Diagnostic Workup and Management." *Journal of clinical medicine* vol. 10,21 5097. 30 Oct. 2021, doi:10.3390/jcm10215097
6. Nehring, Piotr et al. "Elastography of the Liver in Wilson's Disease." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 13,11 1898. 29 May. 2023, doi:10.3390/diagnostics13111898
- 7 Jopowicz, Anna, and Beata Tarnacka. "Neurological Wilson's Disease Signs-Hepatic Encephalopathy or Copper Toxicosis?." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 13,5 893. 27 Feb. 2023, doi:10.3390/diagnostics13050893
- 8 Kamimura, Kenya. "Wilson's disease: practical information for general physicians." *Hepatobiliary surgery and nutrition* vol. 12,4 (2023): 598-600. doi:10.21037/hbsn-23-286
9. Gromadzka, Grażyna et al. "Wilson's Disease-Crossroads of Genetics, Inflammation and Immunity/Autoimmunity: Clinical and Molecular Issues." *International journal of molecular sciences* vol. 25,16 9034. 20 Aug. 2024, doi:10.3390/ijms25169034
10. Gromadzka, Grażyna et al. "The Role of Glia in Wilson's Disease: Clinical, Neuroimaging, Neuropathological and Molecular Perspectives." *International journal of molecular sciences* vol. 25,14 7545. 9 Jul. 2024, doi:10.3390/ijms25147545

11. Shribman, Samuel et al. "Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* vol. 92,10 (2021): 1053-1061. doi:10.1136/jnnp-2021-326123

12. Zhang, W et al. *Zhonghua gan zang bing za zhi* = *Zhonghua ganzangbing zazhi* = *Chinese journal of hepatology* vol. 32,9 (2024): 783-786. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20240714-00324

**Кукса Анастасія Євгенівна**

здобувачка вищої медичної освіти, 4 рік навчання  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

**Юр'єва Лілія Миколаївна**

доцент кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331922>

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

**Kuksa Anastasiia Evgenivna**

student of higher medical education, 4 course  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

**Yurieva Lilia Mykolaivna**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Higher Educational Establishment  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF POLYCYSTIC OVARY SYSTEM

### **Анотація.**

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — це одне з найпоширеніших ендокринних порушень у жінок репродуктивного віку, яке характеризується порушенням овуляції, гіперандрогенією та полікістозною морфологією яєчників. СПКЯ асоціюється з високим ризиком безпліддя, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, розладами сну. У роботі проаналізовано сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностичні критерії та сучасні підходи до лікування СПКЯ. Особлива увага приділена ролі інсулінорезистентності, запалення та генетичних факторів у розвитку синдрому. Описано сучасні методи терапії, включаючи модифікацію способу життя, медикаментозне лікування та допоміжні репродуктивні технології. Персоналізований підхід до ведення пацієнток із СПКЯ є перспективним напрямком подальших досліджень.

### **Abstract.**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age, characterized by impaired ovulation, hyperandrogenism, and polycystic ovarian morphology. PCOS is associated with a high risk of infertility, metabolic syndrome, type 2 diabetes, cardiovascular disease and sleep disorders. The paper analyzes current views on the etiology, pathogenesis, diagnostic criteria, and approaches to the treatment of PCOS. Particular attention is paid to the role of insulin resistance, inflammation, and genetic factors in the development of the syndrome. Modern methods of therapy are described, including lifestyle modification, drug treatment, and assisted reproductive technologies. A personalized approach to the management of patients with PCOS is a promising direction for further research.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, безпліддя, метформін, овуляція.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance, infertility, metformin, ovulation

**Актуальність.** Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним із найпоширеніших ендокринних порушень у жінок репродуктивного віку, що вражає від 5% до 18% жінок репродуктивного віку [1]. Це захворювання є основною причиною ановуляторного безпліддя та значно підвищує ризик метаболічних і серцево-судинних порушень [2].

**Мета дослідження.** Проаналізувати сучасні літературні дані щодо етіології, патогенезу, діагностики та методів лікування синдрому полікістозних яєчників.

**Результати дослідження.** У розвитку СПКЯ важливу роль відіграють генетичні і епігенетичні фактори, харчові вподобання і спосіб життя. Згідно

Роттердамських критеріїв (2003) СПКЯ характеризується одним із двох симптомів гіперандрогенізмом (клінічним або біохімічним), овуляторною дисфункцією (оліго- або ановуляція) і полікістозною морфологією яєчників за УЗД ( $\geq 20$  фолікулів в одному яєчнику або об'єм  $> 10$  мл) [3].

Діагноз встановлюють за наявності двох із трьох критеріїв за умови виключення інших причин гіперандрогенії та ановуляції (наприклад, гіперпролактинемії, гіпотиреозу, вродженої гіперплазії наднирників) [5].

Характерною ознакою СПКЯ є підвищення рівня андрогенів (гіперандрогенія) і порушення сек-

реції гонадотропнів, таких як лютеїнізуючий гормон (ЛГ) і фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ) [10]. Крім того, гіперінсулінемія посилює гіперандрогенію, стимулюючи тека-клітини яєчників виробляти надлишок андрогенів. Це пригнічує глобулін, що зв'язує статеві гормони (ССЗГ), що підвищує рівень вільних андрогенів у [12]. Крім того, визнано, що декілька імунологічних факторів відіграють роль у розвитку СПКЯ [13]. Імунологічні фактори, залучені до патогенезу СПКЯ, включають хронічне запалення низького ступеня, що характеризується підвищенням рівня IL-6, TNF- $\alpha$  та CRP [13].

Провідну роль у розвитку та прогресуванні СПКЯ відіграють окислювальний стрес і хронічне запалення [14]. Окислювальний стрес посилює резистентність до інсуліну та гіперандрогенію, тоді як запалення порушує функцію яєчників і підвищує серцево-судинний ризик [15].

СПКЯ має складну мультифакторну природу, що включає генетичні, епігенетичні та зовнішні фактори. Збільшення ваги серед жінок із СПКЯ значно більше, ніж серед загальної популяції: середня різниця 2,6 кг за 10 років (95% ДІ 1,2-4,0) [7]. Будь-яка одиниця збільшення ІМТ пов'язана з вищою поширеністю СПКЯ на 9% [5].

Абдоминальне ожиріння (окружність талії >80 см у Європі) пов'язане з вищою гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю, що призводить до сильніших гормональних і метаболічних відхилень, таких як гірсутизм, безпліддя, цукровий діабет, метаболічний синдром, серцево-судинні захворювання та жіночі ракові захворювання [8].

Близько 70% жінок з СПКЯ мають інсулінорезистентність незалежно від маси тіла, що сприяє гіперінсулінемії та надлишковій продукції андрогенів [4].

СПКЯ супроводжується підвищеним рівнем лютеїнізуючого гормону (ЛГ), зниженою чутливістю до ФСГ та надмірною продукцією андрогенів яєчниками [4]. Виявлено асоціації між СПКЯ та варіантами генів, що регулюють стероїдогенез, інсулінорезистентність та гонадотропну функцію [6].

Причиною ановуляції та поганої якості ооцитів при СПКЯ може бути знижена концентрація фолікулярного мелатоніну [10]. Мелатонін має хронобіотичний ефект на циркадний ритм, цитопротекторні властивості, а також ароматазомодуючу активність. Він знижує рівень тестостерону, покращує чутливість до інсуліну та зменшує прозапальний стан при СПКЯ [11].

СПКЯ є основною причиною ановуляторного безпліддя (72% безпліддя внаслідок СПКЯ проти 16% у загальній популяції) [9]. Гірсутизм, порушення менструального циклу та безпліддя вважаються найбільш тривожними симптомами, які відчувають жінки з СПКЯ. Вони є основними причинами депресії, тривоги та низької самооцінки у жінок.

Через свою багатофакторну природу лікування СПКЯ є складним і вимагає комплексного та індивідуального підходу.

Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями, заснованими на доказах, втручання у спосіб життя є основною ранньою стратегією оцінки та лікування СПКЯ [16]. Зміна способу життя, дієти, фізичної активності та управління стресом є вирішальними для контролю симптомів СПКЯ [17].

Дієта з низьким глікемічним індексом і регулярні фізичні навантаження покращують метаболічні показники та відновлюють овуляцію у 30–60% жінок [7]. Міжнародні настанови рекомендують при СПКЯ фізичну активність 150 хв/тиждень середньої інтенсивності або 75 хв/тиждень високої інтенсивності [5].

Аеробні вправи, такі як швидка ходьба, біг, їзда на велосипеді або плавання, допомагають підвищити чутливість до інсуліну, покращуючи поглинання м'язами глюкози з крові. Він може регулювати менструальний цикл, знижуючи рівень інсуліну та покращуючи функцію яєчників

Для зменшення запалення та покращення метаболічних показників ефективною є середземноморська дієта [5]. Протизапальні дієти, багаті фруктами, овочами (у т.ч. червона цибуля), цільнозерновими продуктами, та омега-3 жирними кислотами, пом'якшують запалення. Протизапальна дієта покращує загальну антиоксидантну здатність, IL-1 та IL-6, TNF- $\alpha$  та рівні андростендіону у дівчат із СПКЯ [19].

Модифікація способу життя у поєднанні із фармакологічними засобами індукції овуляції, такими як кломіфен цитрат та інгібітори ароматази (летрозол), є важливою складовою у лікуванні безпліддя у пацієток із СПКЯ [7].

Гормональні контрацептиви (пероральні контрацептиви, пластир або вагінальне кільце) є протоколом першої лінії лікування порушень менструального циклу та гірсутизму/акне у жінок із СПКЯ [20]. Оральні контрацептиви є хорошим варіантом лікування для тих жінок, які не бажають завагітніти. Вони діють, сприяючи прямому негативному зворотному зв'язку на секрецію ЛГ, що призводить до зниження синтезу андрогенів яєчниками, тим самим зменшуючи гіперандрогенію. Вони збільшують глобулін, що зв'язує статеві гормони, з печінки та зменшують циркулюючий вільний андроген. Інші механізми, за допомогою яких діють КОК, включають інгібування периферичного перетворення тестостерону в дигідротестостерон, зв'язування дигідротестостерону із рецепторами андрогенів і зниження секреції андрогенів у надниркових залозах [3].

Важливим фактором для прогестинного компонента є ступінь андрогенності прогестину [21]. Незначна андрогенність визначається у норетиндрону, дезогестрелу і норгестимату, а ципротерон ацетат (ЦПА) і дроспіренон функціонують як антагоністи рецепторів андрогенів. Один із найновіших КОК, який містить комбінацію неандрогенного прогестину, тобто дроспіренону, та етинілестрадіолу потенційно ідеально підходить для лікування жінок із СПКЯ. Дроспіренон, аналог спіронолактону, діє як діуретик, тоді як ЦПА є прогестагеном

антиандрогеном. ЦПА конкурентно пригнічує зв'язування тестостерону з рецептором андрогену.

Для медикаментозного лікування СПКЯ використовуються антиандрогени (спіронолактон, флутамід і фінастерид), оскільки вони забезпечують системне зниження кількості андрогенів і зменшують клінічні прояви гіперандрогенії. Антиандрогени діють по-різному, але всі вони блокують дію тестостерону. Спіронолактон, антиандроген, діє переважно шляхом зв'язування із рецепторами андрогенів як антагоніст. ЦПА (прогестивний антиандроген) конкурентно пригнічує зв'язування тестостерону та продукту його перетворення 5 $\alpha$ -дигідротестостерону з рецептором андрогену.

Флутамід (нестероїдний антиандроген без гестагенного ефекту) дуже ефективний у лікуванні гірсутизму [22]. Однак його рідко використовують окремо через високу вартість і ризик гепатоцелюлярної токсичності. Фінастерид є інгібітором типу 2 (5 $\alpha$ -редуктази), який пригнічує вироблення дигідротестостерону. Лікування фінастеридом показало зниження показників гірсутизму [23].

Доведено, що метформін та інші сенсibiliзатори до інсуліну, такі як тіазолідиндіони (ТЗД), також індукують овуляцію шляхом підвищення інсулінорезистентності [24]. Застосування метформіну асоціюється зі збільшенням менструальної циклічності, зниженням рівня циркулюючих андрогенів і покращенням овуляції [25]. Метформін (бігуанід) діє шляхом пригнічення вироблення глюкози в печінці, зниження поглинання глюкози кишечником і підвищення чутливості до інсуліну в периферичних тканинах [26]. Тіазолідиндіони (розиглiтазон) також виявляють інсуліно-знижувальну дію, покращуючи чутливість до інсуліну, і, у свою чергу, знижують рівень циркулюючих андрогенів [27]. Метформін є кращим, оскільки він може спричинити втрату ваги, тоді як тіазолідиндіони можуть збільшити вагу в результаті затримки рідини [27].

Дослідження останніх років дослідили зв'язок між СПКЯ та змінами мікробіому кишечника. Встановлено перекоєнливу різницю у складі кишкового мікробіому серед здорових пацієнтів і пацієнтів із СПКЯ [28]. Дослідження повідомляють про специфічне збільшення кількості шкідливих бактерій (*Escherichia* та *Shigella*) [28] і зменшення кількості корисних бактерій (*Lactobacilli* та *Bifidobacteria*) у жінок із СПКЯ [29]. Зменшення рівнів глікодеоксихолевої та тауроурзодезоксихолевої кислоти також повідомлялося про зміну рівня інтерлукіну-22 (IL-22) [30].

Терапевтичні варіанти для лікування зміненого мікробіому кишечника, відповідального за СПКЯ, складаються із пробіотиків (живих мікроорганізмів), пребіотиків (джерело їжі для здорових кишкових бактерій), симбіотиків і новіших методів лікування, які включають трансплантацію фекальної мікробіоти та введення екзогенного IL-22 [30].

**Висновки.** Синдром полікістозних яєчників є багатофакторним ендокринним розладом, що асоціюється із репродуктивними та метаболічними порушеннями. Лікування СПКЯ вимагає комплекс-

ного та індивідуального підходу. Важливим компонентами для контролю симптомів СПКЯ є модифікація способу життя, а саме, фізичної активності, дотримання дієти із низьким глікемічним індексом. Для медикаментозного лікування гіперандрогенії при СПКЯ використовуються КОК, антиандрогени, інсулінсенситайзери у поєднанні із засобами, які сприяють підтримці нормального мікробіому кишечника.

#### Список літератури

1. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2019;144(5):e20192368.
2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47.
4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovarysyndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 2020;41(3):343-368.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602-1618.
6. Unfer V, Facchinetti F, Orru B, et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 2022;11(10):e220309.
7. Brennan L, Teede H, Skouteris H, Linardon J, Hill B, Moran L. Lifestyle and behavioral management of polycystic ovary syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26:836-48.
8. Chandrasekaran S, Sagili H. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;20:245-52.
9. Sam S, Ehrmann DA. Pathogenesis and consequences of disordered sleep in PCOS. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119871269.
10. Yu K, Wang RX, Li MH, et al. Melatonin reduces androgen production and upregulates heme oxygenase-1 expression in granulosa cells from PCOS patients with hypoestrogenia and hyperandrogenia. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:8218650.
11. Jamilian M, Foroozanfar F, Mirhosseini N, et al. Effects of melatonin supplementation on hormonal, inflammatory, genetic, and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:273.
12. Turki, T.G.; Ammar, J.W. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone, Leptin Hormone, Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone, and Obesity in Polycystic Ovarian Syndrome. *Int. J. Sci. Res. Biol. Sci.* 2024, 11, 1–6.
13. Deng, H.; Chen, Y.; Xing, J.; Zhang, N.; Xu, L. Systematic Low-Grade Chronic Inflammation and Intrinsic Mechanisms in Polycystic Ovary Syndrome. *Front. Immunol*. 2024, 15, 1470283.

14. Zuo, T.; Zhu, M.; Xu, W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2015**, 2016, 8589318.
15. Zeber-Lubecka, N.; Ciebiera, M.; Hennig, E.E. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress—From Bench to Bedside. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 14126.
16. Teede, H.J.; Tay, C.T.; Laven, J.J.E.; Dokras, A. et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome\* on Behalf of the International PCOS Network. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2023**, 108, 2447–2469.
17. Lim, S.S.; Hutchison, S.K.; Van Ryswyk, E.; Norman, R.J.; Teede, H.J.; Moran, L.J. Lifestyle Changes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2019**.
18. Singh, B.; Koneru, Y.C.; Zimmerman, H.; Kanagala, S.G.; Milne, I.; Sethi, A.; Jain, R. A Step in the Right Direction: Exploring the Effects of Aerobic Exercise on HbA1c Reduction. *Egypt. J. Intern. Med.* **2023**.
19. Mizgier, M.; Więckowska, B.; Formanowicz, D.; Lombardi, G.; Brożek, A.; Nowicki, M.; Durkalec-Michalski, K.; Kędzia, W.; Jarzabek-Bielecka, G. Effects of AIDiet Intervention to Improve Diet Quality, Immuno-Metabolic Health in Normal and Overweight PCOS Girls: A Pilot Study. *Sci. Rep.* **2024**.
20. Kathryn A. Martin, R. Jeffrey Chang, David A. Ehrmann, Lourdes Ibanez, Rogerio A. Lobo, Robert L. Rosenfield, Jerry Shapiro, Victor M. Montori, Brian A. Swiglo, Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 93, Issue 4, 1 April 2008, Pages 1105–1120, <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437>
21. Falsetti, L., Gambera, A., & Tisi, G. (2001). Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Human Reproduction*, *16*(1), 36-42.
22. Genevieve E Ryan, Shaddy Malik, Pamela L Mellon, Antiandrogen Treatment Ameliorates Reproductive and Metabolic Phenotypes in the Letrozole-Induced Mouse Model of PCOS, *Endocrinology*, Volume 159, Issue 4, April 2018, Pages 1734–1747, <https://doi.org/10.1210/en.2017-03218>
23. Lumachi, F., & Rondinone, R. (2003). Use of cyproterone acetate, finasteride, and spironolactone to treat idiopathic hirsutism. *Fertility and sterility*, *79*(4), 942-946.
24. Seli, E., & Duleba, A. J. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?. *Human Reproduction*, *17*(9), 2230-2236.
25. Sam, S., & Dunaif, A. (2003). Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *14*(8), 365-370.
26. Grundy, S. M. (2002). Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. *Circulation*, *105*(23), 2696-2698.
27. Badawy, A., & Elnashar, A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International journal of women's health*, 25-35.
28. Liu, R., Zhang, C., Shi, Y., Zhang, F., Li, L., Wang, X., ... & Ding, X. (2017). Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in microbiology*, *8*, 324.
29. Sherman, S. B., Sarsour, N., Salehi, M., Schroering, A., Mell, B., Joe, B., & Hill, J. W. (2018). Prenatal androgen exposure causes hypertension and gut microbiota dysbiosis. *Gut Microbes*, *9*(5), 400-421.
30. Qi, X., Yun, C., Sun, L. et al. Gut microbiota–bile acid–interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med* **25**, 1225–1233 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0509-0>

**Осовська Надія Віталіївна**

Студентка 5 групи, 5 курсу БДМУ, Чернівці, Україна

**Куруц Маріанна Василівна**

Студентка 5 групи, 5 курсу БДМУ, Чернівці, Україна

**Сорохан Василь Денисович**

Кандидат медичних наук, доцент, БДМУ, Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331928>

## ПРОБЛЕМАТИКА ВАКЦИНАЦІЇ ПРОТИ ГЕПАТИТУ А

**Osovska Nadiya Vitaliivna**

**Kuruts Marianna Vasilivna**

**Sorokhan Vasyl Denisovich**

## PROBLEMS OF VACCINATION AGAINST HEPATITIS A

### **Abstract.**

*Hepatitis A remains an important challenge for public health worldwide. The hepatitis A vaccine (HepA) was first licensed in 1992. Inactivated (HepA-I) and attenuated (HepA-L) hepatitis A vaccines demonstrate high immunogenicity and are well tolerated, providing protection for at least 20 years. The HepA vaccine is effective for both prophylaxis and emergency immunization, especially among children and young people. Vaccination strategies vary in different countries, including vaccination of risk groups, regional programs for children, and universal childhood vaccination. Over the past 30 years, the incidence of hepatitis A has decreased significantly in many countries, but outbreaks are still recorded among high-risk groups and individuals not covered by universal childhood vaccination programs. Incidence monitoring and seroepidemiological studies are recommended to understand changes in the epidemiology of hepatitis A. Additional studies should assess the duration of immune protection after a single dose of HepA and the cost-effectiveness of different vaccination strategies. HepA vaccination recommendations should be updated in a timely manner, based on scientific evidence, and well implemented.*

### **Анотація.**

*Гепатит А залишається важливим викликом для громадського здоров'я в усьому світі. Вакцина проти гепатиту А (НерА) вперше отримала ліцензію в 1992 році. Інактивовані (НерА-І) та ослаблені (НерА-Л) вакцини проти гепатиту А демонструють високу імуногенність і добре переносяться, забезпечуючи захист щонайменше на 20 років. Вакцина НерА ефективна як для профілактики, так і для екстреної імунізації, особливо серед дітей і молоді. Вакцинаційні стратегії в різних країнах відрізняються, зокрема включають вакцинацію груп ризику, регіональні програми для дітей та універсальну дитячу вакцинацію. За останні 30 років захворюваність на гепатит А значно знизилася в багатьох країнах, але спалахи все ще фіксуються серед високоризикових груп і осіб, не охоплених універсальними програмами дитячої вакцинації. Для розуміння змін в епідеміології гепатиту А рекомендовано проводити моніторинг захворюваності та сероепідеміологічні дослідження. Додаткові дослідження мають оцінити тривалість імуноного захисту після однієї дози НерА та економічну ефективність різних стратегій вакцинації. Рекомендації з вакцинації проти НерА мають оновлюватися своєчасно, базуватися на наукових даних та бути добре реалізованими.*

**Keywords:** Hepatitis A vaccine, immunogenicity, vaccination strategy.

**Ключові слова:** Вакцина проти гепатиту А, імуногенність, стратегія вакцинації.

**Вступ.** Вірус гепатиту А (HAV) передається переважно фекально-оральним шляхом. У 1973 році його вперше ідентифікували в інфікованій людині в США. Наймасштабніший спалах гепатиту А у світі стався в 1988 році в Шанхаї, Китай, із понад 310 000 випадків захворювання та госпіталізацією понад 8000 осіб. Вакцину проти гепатиту А (НерА) впровадили на глобальному рівні в 1992 році, і численні дослідження підтвердили її ефективність у боротьбі з хворобою. Однак, у 2016 році від гепатиту А померли понад 7000 людей у всьому світі. У 2016 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) поставила мету ліквідувати вірусний гепатит до 2030 року, і

для цього потрібно докласти додаткових зусиль. У цьому огляді висвітлюються глобальні досягнення вакцинації проти НерА, з акцентом на шляхи досягнення поставлених цілей.

**Основний текст.** Вакцина проти гепатиту А (НерА) була створена завдяки успішному культивуванню вірусу HAV на клітинних лініях, придатних для вакцинного виробництва у ХХ столітті. Сьогодні в світі доступні дві форми вакцини проти гепатиту А: інактивована (НерА-І) та жива ослаблена (НерА-Л), виготовлена з HAV, вирощеного на різних клітинних лініях людини та тварин.

Перша ліцензована інактивована вакцина (Навріх™, GlaxoSmithKline, Бельгія) з'явилася на ринку на початку 1992 року, за нею вийшли Vaqta® від Merck у 1993 році, Avaxim® від Sanofi Pasteur у 1996 році та Epraxal® від Crucell у 1997 році. В Китаї інактивовані вакцини Healive® та Weisarulan® були ліцензовані у 2002 та 2006 роках відповідно.

Перша ліцензована жива ослаблена вакцина (НерА-Л) була розроблена в Китаї у 1992 році на основі штаму НАV Н2. Пізніше цей штам отримав ліцензію в Індії (2005), Гватемалі (2006), на Філіппінах (2008) та в Таїланді (2010).

Порівняння між НерА-І та НерА-Л.

Порівняно з НерА-І, вакцина НерА-Л є дешевшою і потребує меншої дози для імунізації, але вона більш вразлива до впливу температури, що ускладнює її зберігання та транспортування. Крім того, НерА-Л не можна використовувати для вакцинації імунодепресивних пацієнтів. Обидва типи вакцин зазвичай добре переносяться, проте питання про передачу вірусу вакцини після застосування НерА-Л залишається відкритим. З точки зору поствакцинаційної імуногенності, обидві вакцини забезпечують високий рівень анти-НАV після однієї дози, хоча показник GMC анти-НАV після однієї дози НерА-І був вищим, ніж після однієї дози НерА-Л у молоді. Друга доза НерА-І значно підвищує рівень антитіл та забезпечує триваліший імунітет порівняно з одноразовою дозою НерА-І або НерА-Л.

Вакцину НерА-І ліцензовано для внутрішньом'язового введення за схемою з двома дозами, де інтервал між першою та другою дозою може бути гнучким і становити від 6 місяців до 4-5 років (зазвичай 6-18 місяців). Час введення другої дози не є критичним: однаковий рівень антитіл до НАV досягається при інтервалі в 6, 12 або 18 місяців. Високу імуногенність також можна спостерігати навіть при інтервалі до 2 років між дозами. НерА-І широко застосовується в усьому світі, тоді як НерА-Л переважно використовується в Китаї та Індії і вводиться одноразово підшкірно. НерА-І можна застосовувати для осіб віком від 1 року і старше, тоді як вакцинація НерА-Л рекомендована з 18 місяців.

Відповідно до оновлених вказівок, НерА рекомендується дітям віком від 6 – 11 місяців до поїздки в країни-ендемичні НАV з США та Канади.

Формування імунітету.

Вакцинація проти гепатиту А забезпечує імунний захист як через клітинний, так і гуморальний імунітет. Основними показниками для оцінки імуногенності НерА є середньгеометрична концентрація (GMC) та рівень сероконверсії анти-НАV. Антитіла до НАV можна виявити за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та аналізу мікрочастинкових ферментів (МЕІА), при цьому чутливість тесту залежить від методу. Мінімальний захисний рівень анти-НАV IgG поки не встановлений.

Після майже 30 років застосування НерА тривалість імунітету, який він забезпечує, стала актуальним питанням. Дослідження показали, що

рівень антитіл, достатній для захисту від НАV ( $\geq 20$  мМО/мл), зберігається понад 20 років після введення двох-трьох доз НерА-І у дітей і дорослих. За прогнозами математичної моделі, імунітет після двох доз НерА-І може тривати щонайменше 33 роки у 95% вакцинованих.

#### Висновки.

Доведено, що вакцини НерА-І та НерА-Л є високоімуногенними і добре переносяться, забезпечуючи імунний захист, який після вакцинації НерА-І може тривати щонайменше 20 років. Завдяки покращенню санітарних умов і впровадженню вакцинації проти гепатиту А захворюваність на цю інфекцію зменшилася у всьому світі, особливо в регіонах, де вакцина НерА включена до програм загальної імунізації (UCVP).

Для досягнення мети ліквідації гепатиту А в найближчі роки слід зосередитися на наступних аспектах: у високоендемичних регіонах необхідно поліпшувати санітарно-гігієнічні умови, забезпечувати чисту питну воду та безпечну їжу, щоб зменшити кількість інфекцій, включаючи гепатит А. Програми загальної вакцинації (UCVP) слід розглянути для країн, які переходять із високоендемичного рівня до середньоендемичного. У країнах із середньою ендемічністю, де зростає ризик інфікування НАV серед молоді та дорослих, потрібно ретельно оцінити тривалість імунітету після щеплення та можливу потребу в бустерній дозі, щоб запобігти госпіталізаціям та смертям, особливо якщо використовується одноразова доза НерА. У регіонах із низькою ендемічністю важливо зосередитися на вакцинації груп високого ризику, зокрема мандрівників, людей, які вживають наркотики, та бездомних.

#### Література:

1. Cooksley WG. What did we learn from the Shanghai hepatitis A epidemic? *J Viral Hepat.* 2000;7 Suppl 1:1–3. doi: 10.1046/j.1365-2893.2000.00021.x. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. *Гепатит А - інформаційний бюлетень 2019 року.* 2019 рік. [доступ до 2019 грудня20]. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-a>.
3. Всесвітня організація охорони здоров'я. Глобальна стратегія сектору охорони здоров'я щодо вірусного гепатиту, 2016 р. – 2021 Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2016 рік. Червень [доступ до 2019 грудня20]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>. [Google Scholar]
4. Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(10):a031716. doi: 10.1101/cshperspect.a031716. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
5. Cui F, Liang X, Wang F, Zheng H, Hutin YJ, Yang W. Development, production, and postmarketing surveillance of hepatitis A vaccines in China. *J Epidemiol.* 2014;24(3):169–77. doi:

10.2188/jea.JE20130022. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

6. Peetermans J. Production, quality control and characterization of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine*. 1992;10 Suppl 1:S99–101. doi: 10.1016/0264-410X(92)90557-Z. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

7. Armstrong ME, Giesa PA, Davide JP, Redner F, Waterbury JA, Rhoad AE, Keys RD, Provost PJ, Lewis JA. Development of the formalin-inactivated hepatitis A vaccine, VAQTATM from the live attenuated virus strain CR326F. *J Hepatol*. 1993;18 Suppl 2:S20–26. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80373-3. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

8. Jiang WP, Chen JT, Wang X, Wang YL, Liu Y, Chen WY, Xu WG, Qiu YZ, Yin WD.

Immunogenicity and safety of three consecutive lots of a new preservative-free inactivated hepatitis A vaccine (Healive): a double-blind, randomized and controlled trial. *Vaccine*. 2008;26(18):2297–301. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.11.008. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

9. Williams JL, Bruden DA, Cagle HH, McMahon BJ, Negus SE, Christensen CJ, Snowball MM, Bulkow LR, Fox-Leyva LK. Hepatitis A vaccine: immunogenicity following administration of a delayed immunization schedule in infants, children and adults. *Vaccine*. 2003;21(23):3208–11. doi: 10.1016/S0264-410X(03)00250-0. [DOI] [PubMed] [Google Scholar][Ref list]

*Лезай Анна*

здобувачка вищої медичної освіти, 4 курс  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

*Юр'єва Ліля Миколаївна*

к.мед.н., доцентка закладу вищої освіти  
кафедри акушерства, гінекології та перинатології  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

## СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ.

*Lehai Anna*

student of higher medical education, 4<sup>th</sup> year  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

*Yurieva Lilia Mykolaivna*

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of Higher Educational Establishment  
Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

## MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF UTERINE LEIOMYOMA

### **Анотація:**

У статті розглянуто сучасні уявлення про етіологію та патогенез лейоміоми матки як одного з найпоширеніших доброякісних пухлин жіночої репродуктивної системи. Проаналізовано роль генетичних, гормональних, імунологічних та епігенетичних факторів у розвитку захворювання. Особливу увагу приділено впливу естрогенів і прогестерону на проліферацію гладком'язових клітин міометрія, а також участі факторів росту, цитокінів і змін у позаклітинному матриксі. Наведено результати сучасних досліджень, що дозволяють краще зрозуміти складні механізми патогенезу лейоміоми.

### **Abstract:**

The article reviews modern ideas about the etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma as one of the most common benign tumors of the female reproductive system. The role of genetic, hormonal, immunological and epigenetic factors in the development of the disease is analyzed. Particular attention is paid to the influence of estrogens and progesterone on the proliferation of smooth muscle cells of the myometrium, as well as the participation of growth factors, cytokines and changes in the extracellular matrix. The results of modern studies are presented, allowing a better understanding of the complex mechanisms of leiomyoma pathogenesis.

**Ключові слова:** лейоміома матки, етіологія, патогенез, гормональні фактори, естрогени, прогестерон, фактори росту, цитокіни, гладком'язові клітини.

**Keywords:** uterine leiomyoma, etiology, pathogenesis, hormonal factors, estrogens, progesterone, growth factors, cytokines, smooth muscle cells.

**Вступ.** Лейоміома матки є одним із найпоширеніших доброякісних новоутворень жіночої репродуктивної системи, що виявляється у значної частини жінок репродуктивного віку [1, 21]. Особливу актуальність проблема набуває у зв'язку з тим, що лейоміома часто є причиною порушень менструального циклу, постгеморагічної анемії, хронічного тазового болю, а також ускладнень вагітності та пологів [20].

**Мета дослідження.** Висвітлити сучасні погляди на етіологію та патогенез лейоміоми матки, проаналізувавши основні фактори ризику, гормональні, генетичні, імунологічні та метаболічні механізми розвитку цієї патології у жінок репродуктивного віку.

**Матеріали та методи.** З метою комплексного аналізу етіопатогенетичних механізмів лейоміоми матки було застосовано метод системного аналізу

наукової літератури. У дослідженні опрацьовано публікації українських і зарубіжних авторів, представлені в сучасних фахових медичних журналах. Джерела добирались з урахуванням їхньої наукової цінності, актуальності та достовірності викладених результатів. Особлива увага приділялася роботам, що описують роль гормональних чинників, соматичних мутацій, факторів росту, апоптозу, запальних процесів, метаболічних змін і мікробного впливу в патогенезі лейоміоми матки.

**Результати дослідження та їх обговорення:** Лейоміома матки найбільш поширене гінекологічне захворювання, яке діагностується у жінок репродуктивного віку. Сьогодні етіологія та патогенез лейоміоми матки залишаються остаточно нез'ясованими, однак накопичені дані свідчать про складний мультифакторіальний характер цього за-

хворювання. Серед провідних факторів розглядаються генетичні порушення, гормональний дисбаланс, надмірна проліферація гладком'язових клітин, запальні процеси, вплив факторів росту, порушення апоптозу та мікрооточення пухлини [3, 5, 6, 7, 13]. Особливу увагу дослідники приділяють ролі вітаміну D, ожиріння, віку менархе, генетичної схильності у формуванні патологічних змін у міометрії [18, 19, 22, 23].

Аналіз літератури показав, що ризик розвитку лейоміоми зростає у жінок старше 30 років, при наявності супутніх гінекологічних захворювань [1, 2].

Вітамін D розглядається як один із чинників, що може впливати на розвиток лейоміоми матки [18]. Зокрема, встановлено, що вітамін D здатний пригнічувати проліферацію клітин лейоміоми, а також стримує ріст пухлини в експериментальних моделях на тваринах [19]. Вітамін D має здатність регулювати клітинну проліферацію та диференціацію, а також має протипухлинні властивості шляхом індукції апоптозу та пригнічення онкогенезу. Тому дефіцит цього вітаміну асоціюється із підвищеним ризиком виникнення цього захворювання [18, 19, 20].

Ожиріння також вважається одним із факторів ризику розвитку лейоміоми матки [23, 24, 25]. Встановлено, що на кожні додаткові 10 кг маси тіла ризик виникнення міоми зростає більш ніж на 20% [23]. Цей механізм пояснюється здатністю жирової тканини до гормональної активності - у ній андрогени, які виробляються наднирниками та яєчниками, перетворюються на естрогени під дією ферменту ароматази. Надмірна кількість жирової тканини спричиняє інсулінорезистентність і зниження рівня глобуліну, який зв'язує статеві гормони. У результаті цього зростає рівень біодоступних естрогенів у крові, що може сприяти виникненню або прогресуванню лейоміоми матки [20, 26]. Гіперінсулінемія - характерна ознака метаболічного синдрому і викликає підвищення інсуліноподібного фактора росту-1 і епідермального фактора росту. Вони, у свою чергу, можуть або стимулювати синтез естрогенів у яєчниках, або прямо активувати проліферацію гладком'язових клітин у міометрії, сприяючи формуванню й росту міоматозних вузлів [24].

Багато досліджень стверджують, що у жінок з раннім менархе підвищений ризик лейоміоми, а також і багатьох міоматозних вузлів [25, 26]. Більша кількість менструальних циклів, що супроводжується тривалим впливом естрогенів на міометрій, сприяє активації мітотичної активності клітин міометрія, включаючи і клітини, які беруть участь у формуванні міоматозних вузлів [21].

Однак є й фактори, які зменшують ризик захворювання на міому матки. У жінок, які народжували, ризик розвитку лейоміоми матки є нижчим, причому ймовірність формування міоматозних вузлів зменшується зі збільшенням кількості пологів. Це пов'язано з тим, що під час вагітності знижується загальний рівень естрогенного впливу на міометрій, що обмежує стимуляцію проліферативної

активності гладком'язових клітин [20, 21, 26]. Існують дані, що куріння також може знижувати ризик розвитку лейоміоми матки [21]. Одним із можливих механізмів такого ефекту є здатність нікотину пригнічувати активність ароматази - ферменту, який забезпечує перетворення андрогенів в естрогени. Крім того, нікотин чинить суттєвий вплив на метаболізм естрадіолу, активуючи його гідроокислювання, що, у свою чергу, зменшує біодоступність естрогенів у тканинах-мішенях [26].

Етіологія лейоміоми матки на сьогодні залишається остаточно не з'ясованою. Існує дві основні гіпотези щодо походження клітин-попередників цього новоутворення. Згідно з першою, мутаційні зміни виникають ще на етапі ембріонального розвитку матки внаслідок тривалого періоду нестабільності гладком'язових клітин. Друга гіпотеза передбачає, що трансформація клітин можлива вже у зрілій матці під впливом пошкоджувальних чинників [17].

Патогенез досі вивчається, але існує кілька версій щодо цього захворювання: по-перше міому розглядають як гормонозалежну гіперплазію та наслідок патологічної регенерації міометрія, викликані запальними процесами та механічними чинниками у жінок репродуктивного віку, а по-друге встановлено, що міома матки є захворюванням з високим проліферативним потенціалом, зумовленим дисбалансом молекулярно-біологічних механізмів регуляції апоптозу [3, 4]. Отже, важливим в патогенезі цього захворювання є: гормональна регуляція, гіпофізарна регуляція, генетична схильність, запальні механізми та інфекція, порушення апоптозу, порушення кровопостачання та мікроциркуляції та роль мікрооточення пухлини, розглянемо це детальніше:

Було встановлено, що тканина лейоміоми має значно вищу щільність рецепторів до статевих стероїдних гормонів порівняно з незміненою тканиною міометрія, що підвищує її чутливість до гормонального впливу [5]. Прогестерон, окрім посилення проліферації, індукує експресію ряду факторів росту, включаючи VEGF, IGF-1 та TGF- $\beta$ , що сприяє ангіогенезу, клітинному росту й накопиченню міжклітинного матриксу [6]. Одним із ключових молекулярних механізмів розвитку пухлини є порушення процесів апоптозу [7].

Генетичний компонент також має значний вплив: у понад 40% випадків у лейоміомах виявляються соматичні мутації в гені MED12, що відповідає за транскрипційну регуляцію [14]. Крім того, у розвитку пухлини можуть бути залучені інші гени — HMGA2, COL4A5 та FH. Родинна схильність до захворювання підтверджується даними, згідно з якими у жінок, чії матері або сестри мали діагноз ЛМ, ризик утворення міоми подвоюється [8]. Також варто звернути увагу на вплив соматотропного гормону (СТГ), особливо у жінок із ендокринною патологією (акромегалія), що підтверджується наявністю рецепторів до СТГ у тканині лейоміоми. Соматотропін також активує інсуліноподібний фактор росту IGF-1, який, своєю чергою, впливає на проліферативну активність

клітин. Також встановлено, що після 35 років зростає значення гіпофізарних гормонів — зокрема пролактину, тиреотропного гормону та гонадотропінів — у стимуляції росту лейоміоми, що частково пояснює зростання частоти захворювання в цій віковій групі [9, 10, 11]). Також є і зовнішні фактори, які відіграють роль в данному захворюванні. Останні дослідження звертають увагу на наявність хронічної мікробної інфекції. У субмукозних міоматозних вузлах частіше виявляють *Chlamydia trachomatis*, а в субсерозних — *Ureaplasma urealyticum*. Ці мікроорганізми можуть бути тригерами для хронічного пошкодження тканин та патологічної репарації, що запускає процеси неконтрольованої проліферації [12]. У зоні міоматозного вузла часто виявляють підвищену кількість макрофагів, підвищену експресію цитокінів (зокрема TNF- $\alpha$ , IL-6), а також ферменту COX-2, що підтримують хронічне запалення і створюють сприятливі умови для росту пухлини [13].

Варто розглянути як відбувається формування міоматозного вузла: у процесі багаторазових циклів проліферації міометрія, які відбуваються під час менструального циклу, накопичуються гладком'язові клітини, у яких порушується механізм запрограмованої загибелі [15]. Ці проліферативні клітини зазнають впливу різноманітних пошкоджуючих чинників, серед яких ішемія, зумовлена спазмом артерій під час менструації, запальні процеси, механічні травми внаслідок медичних втручань, а також локальні осередки ендометріозу [16]. Кожного менструального циклу кількість пошкоджених клітин зростає: частина з них елімінується, а з інших починається формування проліферативних зачатків міоматозних вузлів. Спочатку ріст таких зачатків зумовлений фізіологічними коливаннями гормонального фону, а пізніше між клітинами формується функціональна взаємодія, що активує аутокринно-паракринні сигнальні шляхи з участю факторів росту. Це призводить до створення локальних автономних умов для росту вузла — зокрема, до місцевого синтезу естрогенів з андрогенів і стимуляції продукції сполучної тканини. У результаті вплив системного гормонального фону поступово втрачає провідне значення у підтриманні росту міоматозного вузла [17].

**Висновок:** Отже, лейоміома матки є складним мультифакторіальним захворюванням, патогенез якого формується під впливом як внутрішніх, так і зовнішніх чинників. Проведений аналіз сучасної наукової літератури засвідчив значну роль гормонального дисбалансу, генетичних мутацій (зокрема в гені MED12), запальних процесів, порушень апоптозу та впливу факторів росту у виникненні та прогресуванні міоматозних вузлів. Важливими предикторами розвитку лейоміоми є дефіцит вітаміну D, ожиріння, раннє менархе, а також репродуктивні особливості жінки. Особливу увагу заслуговує роль естрогенів і прогестерону, які, взаємодіючи з рецепторами гладком'язових клітин міометрія, активують проліферативні процеси. Мікрооточення пухлини, включаючи хронічне запалення та інфекційні

чинники, також створює сприятливі умови для неконтрольованого росту тканин. Таким чином, розуміння етіопатогенетичних механізмів лейоміоми матки є необхідною умовою для розробки ефективних методів профілактики, діагностики та лікування цього поширеного гінекологічного захворювання.

#### Список літератури:

1. Корнацька А.Г., Ракша І.І., Колесніченко І.С., Чубей Г.В. Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. *Здоров'я жінки*. 2015; №1(97):10–13.
2. Sergeiko IV, Lyutsko VV, Lyutsko VV. Prevention of reproductive health disorders in women under the age of 40. *Basicresearch*. 2014;4(2):350–4.
3. Zabolotnov VA, Karapetyan OV, Pam-famirov YUK, Pamfamirova GL, Kucherenko YA, Tatevosyan AG. Modern views on the etiology, pathogenesis and treatment of uterine mimoma. *Woman's health*. 2011;5(61):15–20.
4. Bulun SE. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1344–1355.
5. Sidorova IS, Ryzhova OV. The role of growth factors in the pathogenesis of uterine fibroids. *Obstetrics and gynecology*. 2002;1:12–13.
6. Claus EB, Stowe M, Carter D. Family history of breast and ovarian cancer and risk of breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat*. 2013;78(1):7–15.
7. De Leo V [et al.]. Administration of somatostatin analogue reduces uterine and myoma volume in women with uterine leiomyomata. *Fertil. Steril*. 2001;75(3):632–3.
8. Yang JH, Lin BL. Changes in myometrial thickness during hysteroscopic resection of deeply invasive submucous myomas. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc*. 2001;8(4):501–5.
9. Catherino WH, Parrott E, Segars J. Proceedings from the National Institute of Child Health and Human Development conference on the Uterine Fibroid Research Update Workshop. *Fertil Steril*. 2011;95(1):9–12.
10. Mehine M. et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *PNAS*. 2016;113(5):1315–1320.
11. Castro, L., Gao, X., Moore, A.B., Yu, L., Di, X., Kissling, G.E. & Dixon, D. A (2016). High Concentration of Genistein Induces Cell Death in Human Uterine Leiomyoma Cells by Autophagy. *Expert Opin Environ Biol.*, 5, 1–3. doi: 10.4172/2325-9655.S1-003
12. Berger, U., Altgassen, C., Kuss, S. & Schneider, A. (2006). Patients' satisfaction with laparoscopic myomectomy. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 27 (4), 225–230
13. Король А.П., Гриценко А.С., Самборська І.А. Сучасні аспекти етіології, патогенезу та принципи органозберігаючого лікування лейоміоми матки “Вісник Вінницького національного медичного університету” 2017, №2 (Т.21)
14. Ciavattini A., Delli Carpini G., Serri M., Vignini A., Sabbatinelli J., Tozzi A. et al. Hypovita-

minosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(52): e5698.

15. Brakta S., Diamond J.S., Al-Hendy A., Diamond M.P., Halder S.K. The role of vitamin D in uterine fibroid biology. *Fertil. Steril.* 2015; 104(3): 698-706.

16. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 9(4): 424-35

17. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids – from menarche to menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016; 59(1): 2-24.

18. Catherino W.H., Eltoukhi H.M., Al-Hendy A. Racial and ethnic differences in the pathogenesis and clinical manifestations of uterine leiomyoma. *Semin. Reprod. Med.* 2013; 31(5): 370-9.

19. Mc Williams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(2): 181-9.

20. Tak Y.J., Lee S.Y., Park S.K., Kim Y.J., Lee J.G., Jeong D.W. et al. Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5325.

21. Yang Y., He Y., Zeng Q., Li S. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J. Womens Health.* 2014; 23(7): 619-26.

22. Ciavattini A., Di Giuseppe J., Stortoni P., Montik N., Giannubilo S.R., Litta P. et al. Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet. Gynecol. Int.* 2013; 2013: 173184.

23. Velez Edwards D.R., Baird D.D., Hartmann K.E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 178(3): 426-33.

24. Manta L., Suci N., Toader O., Purcrea R., Constantin A., Popa F. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J. Med. Life.* 2016; 9(1): 39-45

25. Dragomir A.D., Schroeder J.C., Connolly A., Kupper L.L., Hill M.C., Olshan A.F. et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reprod. Sci.* 2010; 17(11): 1029-35

26. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. *Int. J. Women's Health.* 2014; 6: 95-114.

**Тарнавська Світлана Іванівна**

доцент, кандидат медичних наук,

доцент закладу вищої освіти кафедри педіатрії та дитячих інфекційних хвороб м. Чернівці,  
Україна

**Майкан Аміна Віталіївна**

студентка 6 курсу, спеціальність 222 "Медицина"

Буковинський державний медичний університет

м. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331936>

## МАРКЕРИ ТЯЖКОСТІ ПОЗАГОСПІТАЛЬНОЇ ПНЕВМОНІЇ У ДІТЕЙ

**Tarnavska Svitlana Ivanivna**

PhD MD, Associate Professor in the Department of Paediatrics and Childhood Infectious Diseases

Chernivtsi, Ukraine

**Maikan Amina Vitaliivna**

6th year student, specialty 222 "Medicine"

Bukovinian State Medical University

Chernivtsi, Ukraine

## MARKERS OF SEVERITY OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

### **Анотація.**

Позагоспітальна пневмонія (ПГП) залишається значною проблемою дитячого віку, а своєчасна оцінка тяжкості захворювання є критично важливою для визначення оптимальної тактики лікування та прогнозу. Авторами наведений огляд сучасних клінічних, лабораторних та інструментальних маркерів, що дозволяють оцінити тяжкість ПГП у дітей. Розглядаються прогностична цінність шкал оцінки тяжкості, таких як CURB-65 (модифікована для дітей) та PSI. Оцінено фактори ризику тяжкого перебігу, які дозволяють своєчасно інтенсифікувати терапію та покращити клінічні результати індивідуалізованого лікування.

### **Abstract.**

Community-acquired pneumonia (CAP) remains a significant problem in childhood, and timely assessment of disease severity is critical to determine optimal treatment and prognosis. The authors provide an overview of current clinical, laboratory, and instrumental markers that allow to assess the severity of CAP in children. The prognostic value of severity scores such as CURB-65 (modified for children) and PSI is discussed. The risk factors for severe course are evaluated, which allow timely intensification of therapy and improvement of clinical outcomes individualized treatment.

**Ключові слова:** позагоспітальна пневмонія, діти, маркери тяжкості, CURB-65, PSI.

**Keywords:** community-acquired pneumonia, children, severity markers, CURB-65, PSI.

Позагоспітальна пневмонія (ПГП) є однією з найпоширеніших причин захворюваності та смертності дітей у всьому світі [1]. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, своєчасна і точна оцінка тяжкості ПГП залишається важливим завданням клінічної практики [2]. Визначення маркерів тяжкості дозволяє не лише оцінити ризик ускладнень, але й адаптувати терапію до конкретного випадку [3].

Важливими клінічними ознаками тяжкого перебігу ПГП є частота дихання, втягнення міжреберних проміжків, стогін, ціаноз та порушення свідомості [4]. ВООЗ визначає частоту дихання  $\geq 70$ /хв у дітей віком до 1 року та  $\geq 50$ /хв у дітей від 1 до 5 років як критичні критерії тяжкості [5]. Додатково, необхідно враховувати рівень насичення крові киснем (SpO<sub>2</sub>), який є важливим індикатором гіпоксемії [6].

Шкали оцінки тяжкості CURB-65 та PSI широко застосовуються у дорослих пацієнтів, але модифіковані версії цих шкал використовуються і для дітей [7]. Дитяча версія CURB включає критерії, такі як порушення свідомості, частота дихання, артеріальний тиск та рівень сечовини в крові. Крім того, розглядаються альтернативні шкали, такі як PIM2 та PRISM, які можуть бути корисними у стратифікації дітей з тяжким перебігом ПГП [8].

Лабораторні дослідження допомагають визначити тяжкість ПГП та прогноз. Підвищені рівні С-реактивного білка та прокальцитоніну є ключовими показниками бактеріальної інфекції [9]. Рівень лактату, D-димеру та NT-proBNP також можуть служити прогностичними маркерами тяжкості перебігу позаликарняної пневмонії у дітей [10].

Рентгенографія грудної клітки є стандартним методом діагностики, проте її інформативність у визначенні тяжкості обмежена [11]. Комп'ютерна томографія та ультразвукове дослідження легень

можуть виявити консолідацію легеневої тканини, плевральний випіт та інші ознаки тяжкого перебігу. УЗД легень стає все більш популярним завдяки своїй доступності, відсутності променевого навантаження та можливості виявлення субплевральних інфільтратів на ранніх стадіях [12].

**Висновки.** Оцінка тяжкості ППП у дітей потребує комплексного підходу, що включає клінічні, лабораторні та інструментальні методи. Використання шкал тяжкості, біомаркерів та сучасних методів візуалізації може покращити діагностику та лікування ППП у дітей. Подальші дослідження необхідні для валідації нових підходів та розробки персоналізованих стратегій лікування залежно від рівня тяжкості захворювання.

#### Список використаної літератури

1. Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Pneumonia diagnosis and management: A systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 9: CD013326.
2. Andrews J, Sathe NA, Krishnaswami S, et al. Pediatric pneumonia severity index for risk stratification. *Arch Dis Child.* 2019; 104(5): 457-462.
3. Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, et al. CURB-65 application in children with pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2020; 70(1): 159-166.
4. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Imaging in pediatric pneumonia: Current perspectives. *Radiol Clin North Am.* 2019; 57(6): 1165-1178.

5. Wang JY, Tsai HP, Huang YH, et al. Role of lung ultrasound in pediatric community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204(4): 450-459.

6. Chen L, Zhang Z, Wei J, et al. Clinical significance of lactate and D-dimer in children with severe pneumonia. *Pediatr Crit Care Med.* 2020; 21(7): e375-e382.

7. Miyaji Y, Sugai K, Saito Y, et al. Prognostic value of NT-proBNP in children with pneumonia. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2019; 8(3): 223-229.

8. Khamis F, Al Awaidy S, Pandak N, et al. Severity markers in pediatric pneumonia: New insights. *BMC Pulm Med.* 2018; 18(1): 78.

9. Rodríguez-Martínez CE, Rodríguez DA, Nino G. Predictors of mortality in children with severe pneumonia: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med.* 2018; 19(8): 727-734.

10. Shen KL, Yang YH. Diagnostic value of clinical and laboratory markers in pediatric pneumonia. *World J Pediatr.* 2020; 16(2): 126-135.

11. Williams DJ, Zhu Y, Grijalva CG, et al. Predicting severe outcomes in children with pneumonia. *Pediatrics.* 2019; 144(3): e20190876.

12. Baillie VL, Jeena P, Nicol MP, et al. Lung ultrasound versus chest radiography in diagnosing pneumonia. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5(8): 567-576.

**Дудка Тетяна Володимирівна**  
доцент кафедри, кандидат медичних наук  
кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб  
**Мартинюк Юлія Василівна**  
Студентка, спеціальності “Медицина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна  
**Машикевич Анастасія Олександрівна**  
Студентка, спеціальності “Медицина 222”  
Буковинський державний медичний університет  
м. Чернівці, Україна

### ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ АЛАГІЛЯ. ПАТОГЕНЕЗ ЗАХВОРЮВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Tetiana Dudka**  
PhD, Associate Professor of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
**Yuliia Martyniuk**  
Student, specialty “Medicine 222”  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine  
**Anastasiia Mashkevych**  
Student, specialty “Medicine 222”  
Bukovinian State Medical University  
Chernivtsi, Ukraine

### FEATURES OF THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ALAGUILLE SYNDROME. PATHOGENESIS OF THE DISEASE (LITERATURE REVIEW)

#### **Анотація:**

Синдром Алагіля (*Alagille syndrome, ALGS*) — це рідкісне, мультисистемне аутосомно-домінантне захворювання, що характеризується переважно ураженням печінки з розвитком хронічного холестазу, а також ураженням серцево-судинної, скелетної, очної та сечовидільної систем. Його поширеність оцінюється як 1:70 000–1:100 000 новонароджених, однак через варіабельність клінічної картини захворювання може залишатись недіагностованим або діагностуватись пізно. У більшості випадків Алагіль-синдром пов'язаний із мутаціями в гені *JAG1*, рідше — *NOTCH2*, що входять до важливого ембріогенетичного шляху *Notch*-сигналіngu, критичного для формування жовчних проток. Саме порушення в цьому шляху лежать в основі холестатичних проявів *ALGS*, які нерідко виявляються ще в грудному віці [1,2].

#### **Abstract:**

*Alagille syndrome (ALGS)* is a rare, multisystem autosomal dominant disease characterized primarily by liver involvement with chronic cholestasis, as well as cardiovascular, skeletal, ocular, and urinary system involvement. Its prevalence is estimated at 1:70,000–1:100,000 newborns, but due to the variability of the clinical presentation, the disease may remain undiagnosed or be diagnosed late. In most cases, Alagille syndrome is associated with mutations in the *JAG1* gene, less often *NOTCH2*, which are part of the important embryogenetic *Notch* signaling pathway critical for bile duct formation. It is precisely these abnormalities in this pathway that underlie the cholestatic manifestations of *ALGS*, which are often detected in infancy [1,2].

**Ключові слова:** хронічний холестаз, холангіоцити, мутації, ген *JAG1*, генна терапія, трансплантація печінки.

**Key words:** chronic cholestasis, cholangiocytes, mutations, *JAG1* gene, gene therapy, liver transplantation.

Синдром Алагіля (*Alagille syndrome, ALGS*) — це мультисистемне генетичне захворювання, яке найчастіше проявляється холестатичними порушеннями печінки внаслідок гіпоплазії або відсутності міжчасточкових жовчних проток. Вперше описаний у 1975 році Д. Алагілем, цей синдром поєднує гепатобілярні, серцево-судинні, офтальмологічні, скелетні та краніофасціальні аномалії. Частота захворювання становить приблизно

1:70 000 новонароджених. Основні молекулярні порушення стосуються мутацій у генах *JAG1* та рідше *NOTCH2*, що входять до сигнального шляху *Notch* [1].

Класичною клінічною ознакою *ALGS* є неонатальний холестаз із високим рівнем гамма-глутамілтрансферази, який присутній у 85% пацієнтів і пов'язаний із сверблячкою у 74% пацієнтів. Ускладнення, вторинні холестази, є важкими в

ранньому дитинстві та включають дефіцит жиророзчинних вітамінів, затримку росту та спотворюючі ксантоми. У сучасну епоху з доступним генетичним тестуванням біопсія печінки більше не потрібна для діагностики ALGS. Проте нестача внутрішньопечінкових жовчних проток, хоча і не є патогномонічним для ALGS, залишається найбільш характерною гістологічною ознакою цього захворювання [2].

Ключовим патогенетичним механізмом холестатичного ураження печінки при синдромі Алагіля є зниження або відсутність розвитку внутрішньопечінкових міжчасточкових жовчних проток. Мутації в *JAG1* порушують сигнальний шлях Notch, який критично важливий для формування жовчної системи під час ембріогенезу. Внаслідок цього порушується диференціація холангіоцитів, що призводить до внутрішньопечінкової холестази картини [3].

Знижена екскреція жовчі веде до затримки жовчних кислот, білірубину та токсичних метаболітів у гепатоцитах, що ініціює запальні реакції, фіброз та, в окремих випадках, розвиток біліарного цирозу. Супутній прурит, стеаторея, дефіцит жиророзчинних вітамінів — характерні клінічні наслідки хронічного холестази [4].

Печінкові симптоми зазвичай дебютують у перші місяці життя і включають: персистуючу жовтяницю, гіпохолічний або ахолічний стілець, холестаз з свербжем (пруритом), гепатоспленомегалію, ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів (особливо А, D, Е, К) [3,4].

Крім печінкових симптомів, у 90% осіб з ALGS виявляються серцево-судинні аномалії - переважно периферичний стеноз легеневої артерії або тетралогія Фалло. Інші позапечінкові ознаки: хребцеві аномалії (особливо butterfly vertebrae), задній ембріотоксон (патогномонічна офтальмологічна ознака), краніофасціальні особливості ("трикутне" обличчя) [5].

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є рідкісним, але важливим ускладненням ALGS, яке може розвинути в дитинстві або в дорослому віці. Деякі дослідження висунули гіпотезу про його розвиток як наслідок персистуючого холестази. Проте подальші повідомлення про ГЦК у пацієнтів з ALGS без явної патології печінки свідчать про можливий зв'язок між ALGS і ГЦК через втручання в сигнальний шлях Notch. Аберації в межах цього висококонсервативного шляху вже були добре описані в інших формах злоякісних пухлин твердих органів, таких як рак підшлункової залози, молочної залози та яєчників. У печінці шлях Notch відіграє важливу роль у печінковій клітинній диференціації, яка в умовах прогресуючого фіброзу може призвести до пухлинногенезу та прогресування ГЦК. Для підтвердження цієї нової теорії необхідні подальші дослідження [6].

Діагноз синдрому Алагіля встановлюється на основі поєднання клінічних, морфологічних і генетичних даних. На біохімії будуть спостерігатися: підвищений рівень кон'югованого білірубину, жовчних кислот, ГГТП. Біопсія печінки покаже

нам: зменшення або відсутність міжчасточкових жовчних проток, порталний фіброз. Генетичне тестування: виявлення мутацій *JAG1* або *NOTCH2*. УЗД органів черевної порожнини, ехокардіографія, рентгенографія хребта, офтальмоскопія використовується для виявлення мультисистемних ознак. [7].

Лікування синдрому Алагіля спрямоване на усунення симптомів холестази, профілактику ускладнень та покращення якості життя. Воно включає як медикаментозні, так і хірургічні втручання.

Медикаментозна терапія включає в себе застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) для покращення жовчовиділення (20–30 мг/кг/добу перорально). Рифампіцин знижує свербіж шляхом індукції ферментів печінки (5–10 мг/кг/добу). Холестирамін застосовується для зв'язування жовчних кислот в кишечнику. Фенобарбітал в свою чергу стимулює жовчовиділення. Замісна терапія вітамінами А, D, Е, К (залежно від ступеня мальабсорбції) [8].

У разі рефрактерного холестази або порталної гіпертензії показана трансплантація печінки. У вибраних випадках — холецистоеюностомія або інші дренуючі операції, однак їх ефективність обмежена [9].

Також серед оглянутих літературних джерел починають займати своє місце перспективні методи лікування, наприклад, застосування FXR-агоністів (obeticholic acid) — у фазі досліджень. Генна терапія, спрямована на корекцію *JAG1* або модифікацію експресії інших компонентів Notch-шляху — перспективна, але ще недоступна клінічно [10].

**Висновок:** Синдром Алагіля — рідкісне, але клінічно важливе захворювання, яке потребує мультидисциплінарного підходу до діагностики та лікування. Глибоке розуміння патогенетичних механізмів холестази при ALGS дозволяє обрати адекватну терапію, що суттєво впливає на якість і тривалість життя пацієнтів. Перспективним напрямком є розвиток генетично таргетованих методів терапії, що впливають на сигнальний шлях Notch.

#### Список літератури.

1. Ayoub, M. D., Bakhsh, A. A., Vandriel, S. M., Keitel, V., & Kamath, B. M. (2023). Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatology international*, 17(5), 1098–1112. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10578-x>
2. Halma, J., & Lin, H. C. (2023). Alagille syndrome: understanding the genotype-phenotype relationship and its potential therapeutic impact. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 17(9), 883–892. <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2255518>
3. Semenova, N., Kamenets, E., Annenkova, E., Marakhonov, A., Gusarova, E., Demina, N., Guseva, D., Anisimova, I., Degtyareva, A., Taran, N., Strokova, T., & Zakharova, E. (2023). Clinical Characterization of Alagille Syndrome in Patients with Cholestatic Liver Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(14), 11758. <https://doi.org/10.3390/ijms241411758>

4. Ayoub, M. D., & Kamath, B. M. (2022). Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. *Clinics in liver disease*, 26(3), 355–370. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.002>
5. Zhang, W., Zhao, X., Huang, J., Ou, X., & Jia, J. (2019). Alagille syndrome: an uncommon cause of intrahepatic cholestasis in adults. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 111(4), 323–326. <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5679/2018>
6. Yan, J., Huang, Y., Cao, L., Dong, Y., Xu, Z., Wang, F., Gao, Y., Feng, D., & Zhang, M. (2024). Clinical, pathological and genetic characteristics of 17 unrelated children with Alagille Syndrome. *BMC pediatrics*, 24(1), 532. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04973-y>
7. Gunadi, Kaneshiro, M., Okamoto, T., Sonoda, M., Ogawa, E., Okajima, H., & Uemoto, S. (2019). Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille Syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *Journal of pediatric surgery*, 54(11), 2387–2391. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022>
8. Uddin, M. S., Al Fulayyih, S., Al Denaini, F. F., & Al Hatlani, M. M. (2022). Pathogenic Novel Heterozygous Variant c.1076c>T p. (Ser359Phe) chr1:120512166 in NOTCH2 Gene, Type 2 Alagille Syndrome Causing Neonatal Cholestasis: A Case Report. *The American journal of case reports*, 23, e935840. <https://doi.org/10.12659/AJCR.935840>
9. ShenTu, Y., Mi, X., Tang, D., Jiang, Y., Gao, L., Ma, X., Zhou, B., Yang, W., Shi, J., Lan, D., Chen, G., & Gong, L. (2021). Alagille syndrome caused by NOTCH2 mutation presented atypical pathological changes. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 521, 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.07.026>
10. Hatim, O., Xu, M., Pavlinov, I., Linask, K., Beers, J., Zou, J., Liu, C., Rodems, S., Baumgärtel, K., Gilbert, M. A., Spinner, N. B., Chen, C., & Zheng, W. (2024). Generation of an Alagille Syndrome (ALGS) patient-derived induced pluripotent stem cell line (TRNDi036-A) carrying a heterozygous mutation (p.Cys693\*) in the JAG1 gene. *Stem cell research*, 77, 103429. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2024.103429>

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЦИНКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

Ermanov R.T., Khudaerova M.B.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF ZINC DEFICIENCY FOR CHILDREN'S HEALTH

**Аннотация**

Сложно переоценить роль цинка в обменных процессах и функционировании организма, хоть она и не на слуху, как роль калия, кальция и фосфора. Отсутствие этого важного микроэлемента может стать причиной нарушения роста и развития детей, аппетита, утрачивается полноценная работа кожи как основного органа защиты.

**Abstract**

It is difficult to overestimate the role of zinc in metabolic processes and the functioning of the body, although it is not as well-known as the role of potassium, calcium and phosphorus. The absence of this important microelement can cause disruption of growth and development of children, appetite, and the full functioning of the skin as the main organ of protection is lost.

**Ключевые слова:** некачественный товар, продавец, гарантийный срок, недостаток товара, товар

**Key words:** poor quality goods, seller, warranty period, product defect, goods

Дефицит цинка (Zn) — это отсутствие достаточного количества минерального цинка для поддержания здоровья человека. Цинк играет важнейшую роль в организме человека и является вторым (после железа) наиболее распространенным и значимым микроэлементом. Zn отвечает за рост и развитие костной и мышечной тканей, принимает участие в формировании полноценного иммунного ответа, секреторной активности сальных желез, а также поддержании здоровья кожи, волос, ногтей, зубов. Кроме того, цинк обеспечивает нормальную работу мозга, стимулирует умственную активность и процессы запоминания, способствует процессам регенерации и заживления ран, необходим для регулирования более 300 ферментов. Эти ферменты активно регулируют работу нервной системы, обновляют процессы в костной ткани, участвуют в процессе пищеварения. Но даже этим внушительным списком роль цинка в нормальном функционировании организма детей не заканчивается. Цинк способствует усвоению витамина А, его трансформации в активную форму. В тандеме с витамином В6 и В9 цинк нормализует и регулирует регенерационные процессы кожи и слизистых оболочек.

Главный источник цинка для человека – пища. Наиболее богаты этим микроэлементом говядина, печень, молочные и морские продукты (устрицы, моллюски), а также крупы, орехи, семена подсолнечника и некоторые овощи (морковь, горох, шпинат). Недостаток цинка развивается вследствие

недостаточного поступления цинка с пищей, повышенных физиологических потребностей (в младенчестве, подростковом возрасте, во время беременности и кормления грудью), из-за снижения усвояемости, при ускоренном выведении цинка из организма.

Даже пограничная цинковая недостаточность или нарушение цинкового метаболизма могут иметь значимые неблагоприятные последствия для здоровья.

✚ Разновидности проявлений дефицита цинка

✚ Недостаток цинка характеризуется следующими проявлениями:

✚ нарушением роста, включая внутриутробный период;

✚ длительными головными болями;

✚ нарушениями сна;

✚ быстрой утомляемостью;

✚ задержкой полового созревания и гипогонадизмом у детей;

✚ иммунными нарушениями (рецидивирующими инфекциями, пневмониями и др.);

✚ синдромом раздраженного кишечника;

✚ осложнениями беременности (преждевременными родами, аномалиями развития плода);

✚ импотенцией, эректильной дисфункцией;

✚ ухудшением качества зрения ночью и в сумерки, макулярной дегенерацией;

✚ ухудшением состояния кожного покрова, ногтей, повышенным выпадением и ломкостью волос, алопецией;

✚ снижением аппетита, необъяснимой потерей веса;

✚ аллергическими заболеваниями, включая атопический дерматит;

✚ нарушением вкусовой чувствительности и обоняния;

✚ продолжительным заживлением ран.

✚ Возможные причины дефицита цинка

✚ Недостаточное потребление цинка с пищей

Возраст ребенка	Возраст ребенка
<b>Норма цинка в сыворотке крови</b>	<b>Норма цинка в сыворотке крови</b>
0 – 4 месяца	0 – 4 месяца
65-137 мг/дл	65-137 мг/дл
4 месяца – 1 год	4 месяца – 1 год
65-130 мг/дл	65-130 мг/дл
1 – 6 лет	1 – 6 лет
65-115 мг/дл	65-115 мг/дл
6-9 лет	6-9 лет

Дефицит цинка чаще встречается у истощенных детей и взрослых, а также у тех, кто не может полноценно питаться в силу обстоятельств или болезни.

Потребление цинка может быть недостаточным, если в рационе преобладают продукты растительного происхождения, такие как цельные зерна, которые имеют более низкую биодоступность в сравнении с продуктами животного происхождения.

Симптомы дефицита цинка у детей, Большинство признаков дефицита цинка у ребенка не являются специфическими. Сходными симптомами обладают многие хронические заболевания, особенно эндокринные нарушения. Ребенок может жаловаться на:

- ✚ ломкость волос и ногтей;
- ✚ выпадение волос;
- ✚ сухость и шелушение на коже;
- ✚ плохое заживление мелких ран;
- ✚ сонливость или бессонницу, плохое настроение;
- ✚ ухудшение слуха, зрения (особенно в темноте) и/или обоняния.

Если речь идет о школьнике, у него появляются явные трудности с концентрацией внимания и запоминанием нового материала. Успеваемость резко падает. У детей дошкольного возраста возникает задержка умственного и нервно-психического развития: появляются трудности с освоением новых навыков или даже регресс (обратное развитие) уже существующих умений. В подростковом периоде дефицит цинка может стать причиной замедления полового созревания, которое выявляется в ходе скрининговых медицинских осмотров.

Нехватка цинка у маленького ребенка становится причиной тяжелых нарушений. В первую очередь, это тяжелый псориазоподобный дерматит, проявляющийся сыпью в области гениталий, яго-

диц, внутренней поверхности бедер. Также наблюдается замедление физического развития, резкое ослабление иммунитета, частые инфекционные заболевания. Состояние требует тщательной диагностики и восполнения запасов микроэлемента в организме. Причины возникновения дефицита цинка у ребенка

Цинк поступает в организм с пищей и всасывается, преимущественно, в начальных отделах кишечника (двенадцатиперстной и тощей кишке). Выведение микроэлемента происходит с калом и мочой. Чаще всего, нехватка цинка развивается у ребенка при несбалансированном питании.

**Заключение:** Введение профилактики особенно подвержены этой проблеме дети, которые по той или иной причине придерживаются вегетарианской или веганской диеты и не получают достаточное количество продуктов животного происхождения.

- Также причиной дефицита могут стать:
- ✓ грудное вскармливание в возрасте старше 6 месяцев без введения прикорма;
  - ✓ заболевания желудочно-кишечного тракта;
  - ✓ прием мочегонных средств;
  - ✓ тяжелые стрессовые ситуации, сильные травмы, ожоги;
  - ✓ некоторые инфекционные заболевания;
  - ✓ сахарный диабет;
  - ✓ серповидно-клеточная анемия;
  - ✓ злокачественные опухоли;
  - ✓ заболевания печени и почек;
  - ✓ недостаточное количество микроэлемента в организме матери во время беременности.

Основной метод профилактики нарушений, связанных с недостатком цинка – это обеспечение полноценного питания малыша. Рекордсмены по содержанию микроэлемента: морепродукты, мясо: говядина, ягнятина, свинина, курица, индейка, пропеченные зерна пшеницы, шпинат, семена тыквы, кунжута, подсолнечника, льна, орехи: кешью, кедровые, пекан, миндаль, грецкий;

Возраст	Ежедневная норма цинка
0-12 месяцев	3-4 мг
1-6 лет	5-10 мг
7-17 лет	10-15 мг
Старше 17 лет	15 мг

Если речь идет о новорожденном, то необходимо вводить прикорм в соответствии с возрастом, а при невозможности это сделать, использовать специальные смеси, содержащие минерал в дополнение к грудному молоку. Это актуально после достижения ребенком возраста 6 месяцев. Также требуется своевременно лечить заболевания и состояния, которые могут привести к нехватке микроэлемента. Важно помнить о суточной норме цинка для детей.

Она зависит от возраста.

Будущей маме необходимо уделять особое внимание своему питанию, ведь в период вынашивания ребенка необходимо получать не менее 20-25 мг цинка каждый день. Это обеспечит полноценное внутриутробное развитие малыша, а также профилактику нехватки микроэлемента в первые месяцы жизни.

#### Список литературы:

1. Прохорова Ольга Валентиновна, Олина Анна Александровна ПИТАНИЕ И ДЕФИЦИТ ЦИНКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ // Научные результаты биомедицинских исследований. 2020. № 4.

2. Mirzarakhimova, K. R., & Nurmamatova, K. C. (2017). Prevention of dental diseases in women during pregnancy. In Медицина завтрашнего дня (pp. 418-419).

3. Рахманов, Т., & Мирзарахимова, К. (2022). Разработка методических рекомендации по изучению и оценке физического развития организованных детей дошкольного возраста. *Стоматология*, 1(2-3), 96-99.

4. Халиулина Светлана Викторовна Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. 2013. № 3.

5. KR, Mirzarakhimova, et al. "Risk factors caused by congenital disorders in children." a biblical narrative of the theology of work.

6. Мирзарахимова, К. Р. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ, ФАКТОРЫ РИСКА И РОЛЬ МЕДСЕСТРЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

7. Rakhmanov, T. O., Nurmamatova, K. C., Abdukadirov, K. J., Mirzarakhimova, K. R., & Mardonov, O. D. (2022). Innovative factors of raising youth morality in the republic of uzbekistan. In *Interdiscipline innovation and scientific research conference* (Vol. 1, No. 3, pp. 55-57).

8. Mirzarakhimova, K. R. (2021). CONGENITAL ANOMALIES IN CHILDREN REVALENCE AND RISK FACTORS. *Журнал "Медицина и инновации"*, (1), 38-45.

9. Штыкова О.Н., Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Прохорова Г.М., Матвеева Е.В. Особенности питания детей раннего возраста: отдаленные последствия и связь с заболеваниями // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 3.

10. Rakhmanov, T. O., Ch, N. Q., Mirzarakhimova, K. R., Yusupova, F. M., Abduqodirov, X. J., & Xasanov, A. A. (2022). AMONG THE POPULATION CARIES AND ITS PREVENTION. *Finland International Scientific Journal of Education. Social Science & Humanities*, 10(12), 290-296.

11. Зияева, Г. А., & Мирзарахимова, К. Р. (2025, February). ПИЩЕВЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА. In *International Conference on Modern Science and Scientific Studies* (pp. 81-83).

12. Kamilova, D., Irkhanova, D., & Mirzarakhimova, K. Телемедицина–В Республике Узбекистан. *Medical Sciences*, 54.

13. Легонькова Татьяна Ивановна, Штыкова Ольга Николаевна, Степина Тамара Григорьевна Особенности структуры и клинических проявлений аллергических заболеваний у детей с дефицитом цинка в подростковом возрасте // Медицина: теория и практика. 2019. № 1.

14. Мирварисова, Л., Нурмаматова, К., & Мирзарахимова, К. (2018). Медицинский менеджмент, оптимизация и совершенствование системы здравоохранения в Узбекистане. *Стоматология*, 1(4 (73)), 61-64.

15. Ризаев, Ж., Абдашимов, З., Нурмаматова, К., & Усманбекова, Г. (2019). Некоторые вопросы перспективного планирования в стоматологической службе Республики Узбекистан. *Стоматология*, 1(4 (77)), 6-11.

*Tarnavska Svitlana Ivanivna**PhD, Associate Professor of the Department of the Department of Pediatrics and Children's Infectious Diseases**Makaraniuk Khrystyna-Mariia Volodymyrivna**Misiurka Valeriia Valeriivna**Cholan Khrystyna Petrivna**Students of the 6th year, specialty "Medicine 222"**Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331954>

## **BIOLOGICALLY INACTIVE GROWTH HORMONE SYNDROME IN CHILDREN: DIAGNOSIS, TREATMENT, AND SOCIAL ADAPTATION (LITERATURE REVIEW)**

### **Abstract**

*Biologically inactive growth hormone syndrome (BIGHS) is a rare genetically determined pathology characterized by short stature despite normal or elevated growth hormone levels and decreased insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. The article presents a literature review on the etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, and treatment of BIGHS. The importance of early diagnosis using hormonal tests and molecular genetic analysis, which enables timely initiation of recombinant growth hormone therapy and improvement of children's physical and psychoemotional development, is emphasized. The article also considers the peculiarities of the social adaptation of patients with this pathology.*

**Keywords:** *biologically inactive growth hormone syndrome, short stature, somatotropin, insulin-like growth factor-1, diagnosis, treatment, social adaptation of children.*

**Introduction:** Growth disorders in children are a relevant issue in modern endocrinology and pediatrics. One of the rare but important causes of short stature is biologically inactive growth hormone syndrome (BIGHS), a genetically determined condition characterized by isolated somatotropin deficiency despite normal or elevated growth hormone (GH) levels and decreased insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels. Early diagnosis of BIGHS is crucial for optimizing treatment and ensuring the social adaptation of affected children.

**Etiology and Pathogenesis:** BIGHS is caused by mutations in the growth hormone gene, leading to reduced biological activity without affecting hormone secretion. Both hormone-sensitive and hormone-insensitive forms of the syndrome have been identified [3]. GH's biological activity is mediated through the stimulation of IGF-1 synthesis in the liver. In BIGHS, normal or elevated GH levels are observed along with low IGF-1 levels. Ghrelin, which potentiates GH secretion, also plays an important role in the complex pathogenesis of BIGHS [2].

**Clinical Presentation:** Children with BIGHS have proportionate body structures, often with characteristic facial features such as a prominent forehead, saddle nose, and closely set eyes [3]. In addition to short stature, patients often report headaches, weakness, fatigue, impaired attention and memory, and frequent viral infections. Growth retardation typically exceeds 2 SD below the age norm, with a low growth rate (1–4 cm/year). The syndrome significantly impacts psychoemotional health, contributing to low self-esteem, a predisposition to depressive disorders, and difficulties in social adaptation [1].

**Diagnosis:** BIGHS diagnosis is based on hormonal testing showing normal or elevated GH levels in pharmacological stimulation tests, accompanied by low

IGF-1 levels [2,3]. A key diagnostic tool is the four-day GH sensitivity test, which reveals more than a two-fold increase in IGF-1 levels [3]. In complex cases, molecular genetic testing is recommended to detect mutations in the GH gene.

**Treatment:** The main treatment approach is the administration of recombinant growth hormone (rGH) at a dose of 0.033–0.05 mg/kg/day [3]. Early initiation of therapy improves growth response outcomes. In cases of early or precocious puberty, a combination of rGH with gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) is used to extend the growth period and improve final height [1,2]. Thyroid and adrenal functions are typically preserved, but regular monitoring during therapy is required.

**Prognosis and Social Adaptation:** With timely diagnosis and appropriate treatment, children with BIGHS can achieve normal or near-normal final height [1–3]. Treatment also positively affects the psychoemotional state and social adaptation, reducing the risk of inferiority complex and social maladaptation.

**Conclusions:** Biologically inactive growth hormone syndrome is a rare but significant cause of short stature in children. Comprehensive evaluation including GH and IGF-1 measurements and sensitivity testing is required for diagnosis. Treatment with recombinant GH, combined with GnRHa when necessary, substantially improves growth outcomes and psychosocial adaptation. Early detection and management are key to ensuring normal physical and emotional development in affected children.

### **References**

1. Sprynchuk N.A. Psychological status of children with biologically inactive growth hormone syndrome // *International Endocrinology Journal*. – 2018. – Vol. 14, No. 8. – P. 725–729. doi: 10.22141/2224-0721.14.8.2018.154850.

2. Sprynchuk N.A., Marushko Yu.V., Malinovska T.M. Assessment of adenohipophysis function and ghrelin levels in children with biologically inactive growth hormone syndrome // International Endocrinology Journal. – 2023. – Vol. 19, No. 8. – P. 566–572. doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1339.

3. Sprynchuk N.A., Bolshova O.V. Biologically inactive growth hormone syndrome: diagnostic and treatment features // Endocrinology. – 2023. – Vol. 28, No. 1. – P. 82–85. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.82.

*Navchuk I.V.  
Navchuk G.V.  
Sobko D.I.*

*Bukovyna State Medical University  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331965>*

## PREFECTION OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THE RURAL POPULATION

### **Abstract**

*It is well known that arterial hypertension (AH) ranks first in the structure of the prevalence of diseases of the circulatory system (CS) and is an important cause of disability in the population. In addition, AH and its complications cause not only severe medical consequences, but also significant material damage to society. Therefore, today it is recognized that the most promising direction for reducing the incidence of AH and other CS, disability and mortality from them is primarily primary prevention, which is based on the elimination of risk factors or reducing their impact on a person, the formation of a healthy lifestyle as the most important means of primary prevention of AH and its consequences - CS*

**Key words:** *arterial hypertension, prevention, rural population.*

Given that primary prevention should prevent the occurrence of diseases and is aimed at a conditionally healthy organism, its technologies include measures to influence factors important for the human body. Important are measures aimed at forming a healthy lifestyle (HLM), that is, at awareness of the need for active activity of the individual (society) to preserve and improve their own health [4; 8].

The main goal of promoting HLM among the population is to correct behavior in a direction that ensures and strengthens the population and individual potential of physical health and reduces psycho-emotional stress on the basis of their definition of the relationship with the conditions of material and social well-being, the presence and degree of reflection of internal, external and behavioral risk factors [3].

In our opinion, the formation of a reasonable attitude towards one's own health in citizens should be built according to the recognized psychological algorithm of the educational process - "knowledge - beliefs - certain actions". Only one piece of information that doctors provide to patients, without forming in them confidence in the vital necessity of changes in habits, lifestyle and instructive motivation for this, does not cause appropriate purposeful actions. This conclusion was made during the analysis of the results of our study [3; 6].

The process of forming confidence is subject to the laws of the formation and change of conditioned reflexes and has three stages in its development. At the first stage of such a process, beliefs are unstable, have a situational nature, at the second stage - they are more stable, but due to the insufficient formation of the volitional component are realized only in individual cases. At the third stage, beliefs turn into principles that regulate human behavior in all situations. This must be done when planning and conducting general sanitary and educational work and on issues of the AG profile and other CSC. Abstract education outside of a specific connection with life and the conduct of specific tasks does not contribute to the formation of conviction. One should not be limited to hastily given advice. It is necessary to persistently explain the need for systematic

control of blood pressure (BP), body weight, implementation of measures to normalize them, as well as increasing the usefulness of physical activity in relation to the mental limit [3; 5].

Based on the conducted studies, we have formed means of influence that must be used by healthcare workers in practical activities, carrying out health education propaganda:

- at the individual level - conversations and short-term interventions on health issues during admission, dispensary examinations, professional examinations, visiting patients at home, as well as handing out health education materials (memoirs, leaflets, booklets, etc.), answering the hotline;

- at the group level – practical classes in schools, universities, health lectures at departments of specialized polyclinics, veterans' homes, health and educational institutions, at the place of work, recreation or residence of the listeners, question and answer evenings, means of visual propaganda;

- at the population level – informing the population through the mass media.

This is the algorithm we have developed and recommended for use in methodological recommendations issued in 2014 [1; 2; 3].

In any case, it is necessary to maintain general methodological principles related to the psychological characteristics of the perception of information – it should have a positive character, a certain degree of novelty, be correlated at least approximately with the listeners' awareness of this issue, and be emotionally colored. The advice and recommendations that we offer are constructive, not prohibited, take into account gender, age, level of education, profession and health status, as well as socio-labor advice.

Implementation of the proposed promotion at the individual and group levels: groups of practically healthy individuals without risk factors or with risk factors, especially with initial manifestations of diseases. In this case, the main emphasis should be placed on:

- in the first group - on behavior correction in order to increase the potential of physical health close to a safe level, prevent the occurrence of internal, external

and behavioral risk factors (primary pre-factorial prevention);

- in the second group - on behavior correction with the purpose of completely eliminating or significantly mitigating the action of existing risk factors for CHD (primary "factorial profile"). It is advisable to form groups for conducting classes and consultations based on the presence of a specific risk factor;

- in groups for patients, it is worth focusing on compliance with the general principles of healthy lifestyles with the purpose of extending the period of stable remission of the existing pathology and preventing relapses, determining drug treatment, the frequency of communication with a doctor, the possibilities of self-regulation of behavior depending on well-being, as well as on signs in which it is necessary to urgently consult a doctor for secondary prevention technologies.

Heads of government agencies, enterprises, institutions and establishments of all forms of ownership and public organizations know that medicine is not able to independently compensate for the negative impact on humans of adverse external, internal, behavioral and socio-economic risk factors for the occurrence of chronic diseases, that success in preventing them can be achieved with a comprehensive approach to solving problems related to creating prerequisites and forming a healthy lifestyle in broad segments of the population. They realize that without their active participation it is impossible to achieve positive changes in the level, quality, style and way of life of both the population as a whole and regions, territories, its individual groups at the place of work, study, residence.

Communication between doctors and patients during appointments, during their visits to the latter at home creates conditions for implementing sanitary and educational measures aimed at preserving and strengthening their health at the individual level. No doctor can leave a patient without recommendations for lifestyle correction. It should be guided by people's attitude to their own health, therefore, first of all, it should pay attention to patients who are passive to their own health. During the meeting, it is necessary to carefully explain the main internal and behavioral risk factors for hypertension (excess body weight), insufficient physical activity, smoking, psycho-emotional stress, alcohol and salt abuse); teach patients methods of self-monitoring of physical health potential according to O. Pirogova and co-authors, the level of psychosocial stress according to L. Rieder, body weight and determine their own degree of risk of the occurrence and development of ischemic heart disease according to body mass index. [3; 4; 5; 7].

The methods we have developed and implemented for promoting physical activity, balanced nutrition, non-abuse of alcohol, quitting smoking and correcting the behavior of patients with hypertension will contribute to the preservation and strengthening of their health potential.

#### References

1. Вибір профілактичних втручань та формування груп пацієнтів за наявністю факторів ризику та/або неінфекційних захворювань Методичні рекомендації №20-2023 – БДМУ, Чернівці 16 Власик Л.Й. Рингач Н.О. Сухолотюк А.Л.
2. Визначення медичної активності пацієнтів при застосуванні профілактичних технологій Методичні рекомендації №21-2023 – БДМУ, Чернівці 19 Власик Л.Й. Рингач Н.О. Сухолотюк А.Л.
3. Пропаганда здорового способу життя з метою профілактики неінфекційних захворювань Методичні рекомендації 2024 – БДМУ, Чернівці 24 Навчук І.В., Доманчук Т.І., Собко Д.І.
4. Цілі сталого розвитку України. Добровільний національний огляд. 2020; 117с.
5. Національна стратегія з оздоровчої рухової активності в Україні на період до 2025 року «Рухова активність - здоровий спосіб життя - здорова нація». Указ Президента України від 9 лютого 2016 року №42/2016. [Інтернет]. 2016 [цитовано 2020 Груд 24]. Доступно :<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/42/2016#n14>.
6. Про затвердження плану заходів щодо реалізації Національної стратегії з оздоровчої рухової активності в Україні на період до 2025 року “Рухова активність — здоровий спосіб життя — здорова нація” на 2020 рік. Розпорядження КМУ від 21 серпня 2019 р. № 666-р. [Інтернет]. 2019 [ цитовано 2020 Груд 24]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/666-2019-%D1%80#Text>.
7. Гандзюк ВА, Кондратюк НЮ. Організація та проведення профілактичних заходів, як складова функції посади сімейного лікаря: модель удосконалення системи профілактичних медичних оглядів дорослого населення. Україна. Здоров'я нації. 2018; 2(49):21-4.
8. Рингач НО, Власик ЛЙ. Профілактика основних чинників ризику неінфекційних захворювань: самооцінка активності лікарів. International scientific and practical conference “Today's problems in medicine, pharmacy and dentistry”; 2020 Dec 17-18; Arad; 2020, p.167-8.

**Telman D.**

Student

Bukovinian State Medical University

**Obrebski Y.**

Student

Bukovinian State Medical University

**Melenko S.**

Associate Professor of the Department

Candidate of Medical

Bukovinian State Medical University

Department of Infectious Diseases and Epidemiology

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331973>

## BACTERIOPHAGES AS AN ALTERNATIVE TO ANTIBIOTICS: A REVIEW OF MODERN LITERATURE SOURCES

### Abstract

The article examines bacteriophages as a promising alternative to antibiotics in the treatment of bacterial infections, particularly those caused by pathogens resistant to traditional drugs. Special attention is given to the mechanism of action of bacteriophages, their advantages over antibiotics, as well as the challenges associated with their use. The article also analyzes the current state of research in phage therapy and its potential clinical applications.

**Key words:** bacteriophages, phage therapy, antibiotic resistance, infections, medical application of phages.

### Introduction

Modern medicine faces a critical challenge: the rapid growth of antibiotic resistance among pathogenic bacteria. According to the WHO, about 1.3 million deaths worldwide each year are directly related to infections caused by resistant strains. Traditional antibiotics, which previously effectively treated common infections, are losing their effectiveness, leading to:

- Increased hospitalizations
- Increased treatment costs
- Increased risk of fatal complications

In this context, bacteriophages – viruses that specifically infect bacterial cells – are gaining particular importance. Discovered at the beginning of the 20th century, they offer unique advantages:

1. High specificity of action (infect only target bacteria)
2. Ability to evolve alongside bacteria
3. Minimal impact on the body's microbiome

### Relevance of the research

Given the growing need for innovative infection treatments, bacteriophage therapy emerges as a promising approach that combines:

- High efficacy against antibiotic-resistant strains
- Excellent tolerability
- Potential for personalized therapy

Further research in this field could substantially expand our arsenal of tools to combat infectious diseases in the age of antimicrobial resistance.

### Basic information about phages

A bacteriophage (or "phage") is a virus that selectively infects bacterial cells. As the most abundant biological entities on Earth, their unique ability to destroy bacteria opens new possibilities in combating infections.

Bacteriophages penetrate the host cell, use its resources for their own reproduction and eventually lyse

(destroy) the bacterium, releasing new viral particles. There are two main types of phages:

1. Lytic phages – After infection, they immediately replicate and rapidly destroy the bacterial cell.
2. Lysogenic (or listric) - integrate their genome into the DNA of the bacterium and can remain latent until certain conditions (for example, stress), after which they enter the lytic cycle

### History of bacteriophages

The first studies of therapeutic potential of bacteriophages is credited to Georgian scientist Giorgi Gabriele (1919) and French-Canadian microbiologist Félix d'Hérelle, who coined the term "bacteriophage." During the 1920s-1930s, phage therapy was widely used, but the advent of antibiotics in the mid-20th century led to a significant decline in interest.

Today, amid the global antibiotic resistance crisis, bacteriophages have re-emerged as a focus of intensive research.

Unlike broad-spectrum antibiotics—which indiscriminately destroy both pathogenic and beneficial bacteria (e.g., gut microbiota)—bacteriophages target only specific bacterial strains. This specificity offers critical advantages:

- Reduces risks of dysbiosis and side effects
- Enables precise infection treatment
- Lowers the likelihood of resistance

development

### Mechanism of Bacteriophage Action

The therapeutic efficacy of bacteriophages stems from their unique ability to specifically infect and lyse bacterial cells. Unlike broad-spectrum antibiotics, phages exhibit high selectivity, making them promising agents in the era of antimicrobial resistance.

### Stages of the Infectious Cycle

#### 1. Adsorption (Attachment)

The initial interaction involves:

- Specific binding of phage receptors (e.g., tail fibers) to molecular structures on the bacterial cell wall

- High species-specificity determined by protein structure complementarity
- Kinetics dependent on physicochemical environmental conditions

### 2. Genetic Material Penetration

After stabilization of the "phage-bacterium" complex, the following occurs:

- Injection of nucleic acid (DNA/RNA) through specialized structures
- Destabilization of the bacterial membrane
- Translocation of the viral genome into the host cell cytoplasm

### 3. Replication and Biosynthesis

This stage features:

- Recruitment of bacterial ribosomes for viral protein synthesis
- Replication of the phage genome using host enzymes
- Self-assembly of capsids and other structural components

### 4. Cell Lysis

The final cycle phase is characterized by:

- Accumulation of mature virions (200-300 per cell)
- Activation of holin enzymes (lysin, endolysin)
- Degradation of the peptidoglycan cell wall layer
- Release of progeny phages ( $10^2$ - $10^3$  PFU/cell)

### Advantages of bacteriophages over antibiotics

**Specificity:** Bacteriophages have a high specificity for bacteria, which allows them to act only on certain strains, without affecting other microorganisms in the body, including beneficial bacteria. This can help to avoid dysbacteriosis and other negative consequences characteristic of the use of antibiotics.

**Low probability of developing resistance:** Bacteria can develop resistance to antibiotics, but due to the rapid rate of evolution of phages, resistance to them develops much more slowly. In addition, phages can adapt to changes in bacteria, making them effective even against mutating strains.

**Treatment of antibiotic-resistant infections:** Bacteriophages can be useful for treating infections caused by bacteria that have become resistant to antibiotics. This is especially important in cases of infections caused by MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), *Clostridium difficile*, and other pathogens.

**Potential for use in hospitals and surgery:** Due to their ability to be selective, bacteriophages can be used to treat localized infections in patients after surgical operations, particularly in cases of wound infections.

### Limitations and Challenges of Bacteriophage Use

#### 1. Limited phage selection

Bacteriophages can only be effective against certain bacterial species or strains. Each infection case may require its own specific phage or combination of

phages, which complicates their widespread application.

#### 2. Risks of allergic reactions and immunity

Although phages rarely cause allergic reactions, their use may be limited by the development of immunity in patients after multiple applications.

#### 3. Standardization and storage

The production and storage of bacteriophages for clinical use requires strict standards. Problems with phage stability under different conditions may become an obstacle to their widespread implementation in medical practice.

### Current Research Status and Applications of Bacteriophages

Research in the field of bacteriophages continues actively, with increasingly positive clinical trial results emerging in recent years. Bacteriophages have been used to treat infections including skin infections, respiratory infections, gastrointestinal tract infections, and others. In Ukraine and Georgia, experience with phage use has been preserved since Soviet times, when specialized phage preparations were developed.

### The Future of Bacteriophages in Medicine

The future of bacteriophages looks promising, as they can become an effective tool in the fight against antibiotic resistance. They can be used in combination with antibiotics to increase the effectiveness of treatment, as well as be used in the treatment of infections that are difficult to treat with traditional therapy. Research in the direction of bacteriophages will continue to expand the possibilities of phage therapy.

### Conclusions

Bacteriophages possess significant potential as an alternative to antibiotics. They can solve the problem caused by antibiotic-resistant bacteria and offer numerous advantages, including high specificity and minimal harm to beneficial microbiota. However, widespread phage application requires addressing key challenges related to standardization, stability, and the development of comprehensive therapeutic formulations. Therefore, further research in this field remains crucial for advancing new methods to treat bacterial infections.

### List of references

1. Kutter, E., et al. (2010). Phage therapy in the age of molecular biology. *FEMS Microbiology Reviews*, 34(6), 706-726.
2. Loc-Carrillo, C., & Abedon, S. T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111-114.
3. Fischetti, V. A., et al. (2010). Bacteriophage therapy: A potential solution to antibiotic resistance. *Bacterial infections: Drug resistance mechanisms and strategies*, 1, 383-404.
4. Dufour, N., et al. (2017). Phage therapy: Alternative to antibiotics in the treatment of respiratory infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(4), 1001-1009.
5. Chanishvili, N. (2012). Bacteriophage therapy. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 22(4), 411-416.

6. Zong, Z., et al. (2020). Bacteriophage therapy for controlling foodborne pathogens: Challenges and future directions. *Food Control*, 113, 107177.

7. Gorski, A., et al. (2019). Bacteriophages in the treatment of bacterial infections. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(12), 5281-5295.

8. Schuch, R., et al. (2017). Bacteriophage therapy for infectious diseases: A report from the WHO Global Expert Consultation on Phage Therapy. *Microbial Biotechnology*, 10(6), 1423-1432.

9. O'Flaherty, S., et al. (2012). The role of bacteriophages in controlling bacterial infections: A review of their therapeutic potential. *Journal of Applied Microbiology*, 113(5), 1029-1036.

10. Brüssow, H. (2018). Phage therapy: The historical perspective. *International Journal of Medical Microbiology*, 308(1), 3-7.

**Tarnavska Svitlana Ivanivna**

*Associate Professor of the Department, Candidate of Medical Sciences  
6th year student, specialty "medicine 222"*

**Muravel Khrystyna Igorivna**

**Patrash Kateryna Georgiivna**

**Yuryk Olga Vasylivna**

*Bukovinian state medical university  
Chernivtsi, Ukraine*

## CONGENITAL HEART DEFECTS IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

### **Abstract.**

*The article discusses congenital heart defects in children with Down syndrome. The aspects of histological development and the formation of defects inherent in chromosomal disease are highlighted here. Special attention is paid to the most common pathologies, such as atrioventricular communication and atrioventricular septal defect and their criteria and types.*

**Keywords:** Down syndrome (DS), congenital heart disease (CHD), atrioventricular septal defect (ASD), atrioventricular septal defect (AVSD), ventricular septal defect (VSD), atrioventricular communication (AVC).

Introduction. Down syndrome (DS) is one of the most common diseases of chromosomal pathology, which is the presence of an extra third chromosome in the 21st pair. In 2% of cases, mosaic forms are found, that is, in the child's tissues, along with cells with a standard set of chromosomes (46), there are cells with trisomy 21 pairs.

Individuals with Down syndrome are characterized by the presence of multiple anomalies from different body systems such as: cardiovascular, visual defects, hearing defects, central nervous system disorders, immune system disorders, hypothyroidism, gastrointestinal disorders, dental and oral cavity, musculoskeletal disorders, behavioral and mental health disorders. It should be noted that each child is unique, and the presence of certain manifestations may vary.

Congenital heart defects account for approximately 40-50% of children with DS. Normally, the heart should be formed from endocardial shafts (endocardial cushions), which play an important role in the formation of septa and valves. In children with Down syndrome, the fusion of the endocardial cushions is disrupted and as a result, such defects as atrioventricular communication (AVC), atrioventricular septal defect (AVSD), ventricular septal defect (VSD), patent ductus arteriosus (PDA) and tetralogy of Fallot (ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, overriding aorta and right ventricular hypertrophy) may form.

Acquired heart defects, such as mitral valve prolapse with or without tricuspid valve prolapse and aortic regurgitation, have also become known, which can manifest after reaching the age of 20.

Depending on which defect the child has, the clinic also depends.

Atrioventricular septal defect (AVSD) is one of the most common congenital heart defects (CHDs), diagnosed prenatally by Doppler echocardiography (Echo). The diagnosis of AVSD is established in the presence of the following Echo criteria: 1. Visualization of a common AV junction in the form of a large opening in the middle of the heart and the absence of

the so-called "cross" of the heart in the 4-chamber projection. 2. Linear (undifferentiated) arrangement of the AV valves in the 4-chamber projection. 3. Visualization of a common AV valve in the projection along the short axis of the left ventricle (LV). 4. The presence of an inflow defect of the interventricular septum and the absence of a primary interatrial septum in the 4-chamber projection. 5. Image of an elongated and narrowed LV outflow tract in a 4-chamber view due to an abnormal location of the aortic root.

Among the associated intracardiac defects in a fetus with AVC may be the following anomalies: additional left superior vena cava draining into the dilated coronary sinus; double outlet of the great vessels from the right ventricle; coarctation of the aorta; tetralogy of Fallot (TF); transposition of the great arteries + pulmonary artery atresia + total anomalous drainage of the pulmonary veins; right-sided aortic arch; pulmonary artery atresia; multiple ventricular septal defects; interruption of the inferior vena cava with its continuation into the semi-unpaired vein; total anomalous drainage of the pulmonary veins; dextrocardia; stenosis (atresia) of the aortic valve; ventricular inversion; partial abnormal drainage of the pulmonary veins; vascular ring.

Atrioventricular septal defects (AVSD, common atrioventricular canal; endocardial cushion defect) - a combined heart defect that includes a defect in the atrial septum; a single valve separating the upper and lower chambers of the heart (instead of two valves), as well as a defect in the interventricular septum. The following types of AVSD have been described: 1- complete AVSD, with a large septal defect that involves both the atria and the ventricles, as well as one atrioventricular valve; 2 - transitional AVSD - with a minor or moderate ventricular septal defect in addition to the atrial septal defect; 3 - partial AVSD, with an atrial septal defect, but without a ventricular septal defect, as well as a common atrioventricular valve, divided into a right and left atrioventricular valve.

Today, specialized care for children of all ages with congenital heart disease is provided by a wide

range of doctors of such profiles as: ultrasound, pre- and postnatal diagnostics, genetics, cardiology and cardiac surgery, anesthesiology and others, whose joint action is aimed at early diagnosis and treatment. In most cases, children with Down syndrome can undergo radical correction of congenital heart disease and further control of symptoms and symptomatic therapy.

Conclusion: Congenital heart defects (CHD) are an important part of the entire set of anomalies in Down syndrome. There is a wide range of types of CHD, which can cause both hemodynamic disturbances and not be accompanied by symptoms. It is possible to diagnose CHDs intrauterine, which allows for the choice of therapy as early as possible.

#### References.

1. Rishko M. V., Kutsyn O. O., Ustych O. V. – "MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CONGENITAL AND ACQUIRED HEART DEFECTS", 2022, p. 15, 22, 43,
2. Shapoval L. A., Kurkevych A. K., Rudenko N. M., Yemets I. M. - "Prenatal diagnosis of atrioventricular communication in the fetus as a method of predicting the outcome of surgical treatment of the defect after the birth of the child", 18.04.2019 , pp. 74-81
3. Lee B. Beerman, MD, MSD Manual - "Atrial and Ventricular Septal Defects", Apr 2023

Проніна А.  
Райська Д.О.  
Попович А.В.  
Студенти 6 курсу  
Поліщук О.Ю.

Кандидат медичних наук  
Доцент кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини  
Буковинський державний медичний університет

М. Чернівці, Україна

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331980>

## МЕДИЧНА ТА СОЦІАЛЬНА РЕАБІЛІТАЦІЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ І ТРАВМАХ СКЕЛЕТНО-М'ЯЗОВОГО АПАРАТУ

Pronina A.  
Raiska D.O.  
Popovich A.V.  
Polishchuk O.Yu

## MEDICAL AND SOCIAL REHABILITATION FOR DISEASES AND INJURIES OF THE MUSCULOSKELETAL SYSTEM

### Анотація.

У роботі представлено всебічний аналіз сучасного підходу до реабілітації осіб із травмами та патологіями опорно-рухового апарату. Особливу увагу приділено поєднанню медичних, психологічних і соціальних методів відновлення, що забезпечують покращення функціонального стану пацієнтів і повернення їх до активного життя. Розглянуто особливості амбулаторного етапу реабілітації, а також значення мультидисциплінарної взаємодії фахівців у процесі відновлення. Інформація систематизована відповідно до класифікації МКХ, з урахуванням доказової практики.

### Abstract.

The work presents a comprehensive analysis of the modern approach to the rehabilitation of people with injuries and pathologies of the musculoskeletal system. Particular attention is paid to the combination of medical, psychological and social methods of recovery, which ensure the improvement of the functional state of patients and their return to active life. The features of the outpatient stage of rehabilitation are considered, as well as the importance of multidisciplinary interaction of specialists in the recovery process. The information is systematized in accordance with the ICD classification, taking into account evidence-based practice.

**Ключові слова:** опорно-руховий апарат, травма, реабілітація, медична допомога, соціальна адаптація, психологічна підтримка, міждисциплінарний підхід.

**Keywords:** musculoskeletal system, trauma, rehabilitation, medical care, social adaptation, psychological support, interdisciplinary approach.

**Медична та соціальна реабілітація при ураженні опорно-рухового апарату: міждисциплінарний підхід.**

Порушення функцій опорно-рухового апарату, спричинені як захворюваннями, так і травмами, є однією з найпоширеніших причин тимчасової або стійкої інвалідності серед населення. Їх вплив охоплює не лише фізичну активність, але й психологічний, соціальний, професійний і побутовий аспекти життя пацієнта. Саме тому ефективна реабілітація повинна мати комплексний характер і враховувати медичні, психологічні та соціальні потреби.

### Медичний компонент реабілітації.

Згідно з МКХ-10, патології опорно-рухового апарату охоплюються кодами

M00–M99 (хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини), а також S00–T88 (наслідки травм). Найпоширенішими станами є остеоартрити

(M15–M19), дорсопатії (M50–M54), міалгії (M79.1) та наслідки переломів (T93.1).

**Основними завданнями медичної реабілітації є:**

- Зменшення больового синдрому та запалення.
- Відновлення амплітуди рухів у суглобах та сили м'язів.
- Попередження ускладнень (наприклад, контрактур, м'язової атрофії).
- Підвищення функціональної автономності.

Це досягається через індивідуальні реабілітаційні програми, що включають фізичні навантаження, мануальні техніки, медикаментозну підтримку (наприклад, міорелаксанти, нестероїдні протизапальні засоби), ортопедичну корекцію (ортези, фіксатори), а у складних випадках – хірургічні втручання (ендопротезування, остеосинтез тощо).

### Роль реабілітаційних програм на різних етапах

Реабілітація — це складний та багатогранний процес, який має кілька ключових етапів, що охоплюють різні аспекти відновлення пацієнта. Реабілітаційна допомога починається з госпіталізації, де основною метою є стабілізація стану пацієнта та зниження болю. Наступний етап — амбулаторне відновлення, коли пацієнт поступово повертається до активного життя, але з постійним наглядом спеціалістів. На кожному етапі важливою є корекція та адаптація лікувальних заходів, щоб вони відповідали фізичному та емоційному стану пацієнта, а також його здатності адаптуватися до змін у житті. Цілі реабілітаційного процесу змінюються в залежності від етапу: на початковій стадії основним завданням є зменшення болю та запалення, на пізніших етапах — відновлення рухливості, сили м'язів, а також профілактика ускладнень, таких як м'язова атрофія чи контрактури.

#### Психологічна складова реабілітації.

МКХ-10 визнає психоемоційні ускладнення після травм або хронічного болю як F43.2 (адаптаційні розлади), F32–F33 (депресивні епізоди) та F41 (тривожні розлади). Реабілітаційна програма повинна враховувати ці стани, особливо в осіб із тривалим обмеженням рухової активності.

#### Психологічна допомога включає:

- Психосвіту пацієнта та його родини.
- Психотерапевтичні втручання (мотиваційне консультування, когнітивноповедінкову терапію).
- Роботу з порушенням образу тіла.
- Підтримку у поверненні до соціальних ролей.

Залучення психолога до мультидисциплінарної команди допомагає підвищити комплаєнс, знизити ризик вторинних психосоматичних ускладнень і покращити загальний результат відновлення.

#### Психологічна підтримка в реабілітації

Психологічний аспект реабілітації є надзвичайно важливим, оскільки пацієнти, що переживають біль, тривогу або депресію, часто мають труднощі в адаптації до нових умов життя. Різні травми чи захворювання опорно-рухового апарату не тільки обмежують фізичну активність, але й можуть значно змінити емоційний стан. Це робить важливою психологічну підтримку, яка включає як індивідуальну, так і групову терапію.

Одним з ефективних методів є когнітивно-поведінкова терапія (КПТ), яка допомагає пацієнтам змінити негативні патерни мислення та поведінки, що заважають їхньому відновленню. КПТ сприяє зменшенню тривоги, депресії та стресу, що в свою чергу покращує мотивацію пацієнтів до подальших реабілітаційних заходів. Психологічна підтримка також охоплює роботу з формуванням позитивного образу тіла, що має велике значення для пацієнтів, котрі переживають зміни у фізичному вигляді після травм.

### Соціальна реабілітація.

Пацієнти після травм або з хронічними захворюваннями скелетно-м'язової системи часто стикаються з труднощами у професійній реалізації, побутовій активності, спілкуванні. Код Z60 (соціальні обставини) в МКХ-10 враховує значущість соціального контексту в оцінці стану здоров'я.

Основні напрями соціальної підтримки:

- Відновлення професійної придатності або перекваліфікація.
- Адаптація житлового простору до потреб пацієнта.
- Організація супровідних послуг (соціальний працівник, доглядальник).
- Психосоціальна підтримка та участь у групах взаємодопомоги.

Такі заходи сприяють підвищенню якості життя, зменшенню почуття ізольованості та поверненню до активної участі в житті громади.

#### Інтеграція родини та соціальна підтримка

Соціальна підтримка є критично важливою частиною процесу реабілітації. І особливо важливою є роль родини у цьому процесі, оскільки близькі люди є тими, хто надає моральну підтримку, мотивує та допомагає пацієнту на всіх етапах відновлення. Участь родини у процесі реабілітації дозволяє не лише покращити фізичний стан пацієнта, але й підвищити його емоційну стабільність. Також важливу роль відіграють групи взаємодопомоги, де пацієнти можуть отримати підтримку від інших людей, які переживають схожі труднощі. Вони дають змогу обмінюватися досвідом, ділитися власними досягненнями та мотивацією, що значно знижує рівень ізоляції та депресії.

#### Амбулаторний етап: значення безперервності реабілітації.

Згідно з матеріалами дисертації Федоренка С.М., амбулаторний етап відіграє ключову роль у збереженні результатів, досягнутих у стаціонарі. Особлива увага приділяється навчанню пацієнта самостійному догляду, регулярному виконанню фізичних вправ, корекції способу життя, а також контролю з боку реабілітаційної команди.

Сучасний підхід до амбулаторної допомоги передбачає:

- Персоналізовані програми відновлення.
- Використання телереабілітаційних технологій.
- Залучення членів родини до процесу підтримки.

#### Інтеграція в систему охорони здоров'я.

МОЗ України затвердило нову модель надання реабілітаційної допомоги на всіх рівнях — первинному, вторинному та третинному. Вона ґрунтується на засадах Міжнародної класифікації функціонування, обмежень життєдіяльності та здоров'я (МКФ), де реабілітація — не лише лікування, а процес соціального повернення до активного життя.

**Висновки.**

Комплексна реабілітація при захворюваннях і травмах опорно-рухового апарату включає поєднання медичних втручань, психологічної підтримки та соціального супроводу. Лише міждисциплінарний підхід дозволяє досягти повноцінного відновлення функцій і повернення пацієнта до активного життя.

**Джерела**

1. Навчально-методичний посібник НУФВСУ (Куцан О.В. та ін.)
2. Методичні рекомендації МОЗ України (Реабілітація в системі охорони здоров'я)
3. Підручник «Медична і соціальна реабілітація» (Князева І.В. та ін.)

*Andriets Anatolii Volodymyrovych*

*PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bukovinian State Medical University*

*Sokhatska Alona Vasylivna*

*Students*

*Bukovinian State Medical University*

*Chernivtsi, Ukraine*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331991>

## LEVEL OF AWARENESS AMONG ADOLESCENT GIRLS ABOUT GENITAL INFECTIONS AND THEIR IMPACT ON GYNECOLOGICAL HEALTH (RESEARCH RESULTS)

### **Abstract:**

*Genital infections are one of the most common problems in adolescence, which directly affects the state of gynecological and reproductive health. The insufficient level of awareness among adolescent girls about the causes, symptoms and possible consequences of these infections complicates early detection and timely treatment, which increases the risks of developing chronic gynecological diseases, infertility and oncological processes. The aim of this study was to assess the level of awareness of girls aged 13–18 years about genital infections, their impact on gynecological health, as well as to determine the attitude towards preventive measures, in particular vaccination against human papillomavirus (HPV). The study included 96 adolescent girls who anonymously filled out a questionnaire that included questions about knowledge about genital infections, symptoms, complications, preventive measures and awareness of HPV and vaccination. Descriptive statistics were used to analyze the results, and data processing was carried out using Microsoft Excel.*

**Keywords:** *genital infections, gynecological health, adolescents, awareness, symptoms, prevention, vaccination, HPV, reproductive health, risk factors, medical examinations, educational programs.*

### **Introduction**

Reproductive health in adolescents is one of the key aspects of the modern healthcare system. [1] Genital infections, which remain a common problem among young people, require special attention, largely due to insufficient awareness and late seeking medical care. [2] Early sexual activity, lack of knowledge about

preventive measures, as well as stigmatization of topics related to intimate health, contribute to the development of complications that can negatively affect the reproductive future. [3]

Socio-demographic characteristics of participants

According to the results of the questionnaire, the distribution of respondents by age was as follows:

Age	Percentage (%)	Number of participants
13 years	10.42%	10
14 years	11.46%	11
15 years	18.75%	18
16 years	29.17%	28
17 years	11.46%	11

**Sexual experience** was reported by 46 out of 96 surveyed girls, accounting for 47.9% of the total sample. Analysis by age groups shows an increase in the frequency of sexual experience with age:

- Among girls aged 13-14 years, 28.6% (6 out of 21) had sexual experience.
- In the 15-16 age group, 45.7% (21 out of 46) reported sexual activity.
- The highest rate is observed in the 17-18 age group, where 65.5% (19 out of 29) of respondents have sexual experience.

These data indicate an early initiation of sexual activity among some adolescents, highlighting the need to strengthen preventive measures and increase sexual education, focusing on safe behavior, awareness of genital infections, and preventive strategies.

In addition to analyzing age and sexual experience, it was important to investigate the level of awareness of girls about the signs of possible diseases.

This allows us to understand how attentive the respondents are to their health and whether they are able to recognize symptoms that may indicate the presence of infections. In particular, 43% of respondents (42 people) noted that they notice changes in the nature of discharge from the genitals, such as color, odor, or consistency. This indicates a certain alertness and attentiveness to their own condition, but 46% (44 people) do not pay attention to this at all, and another 11% (10 people) answered “I don’t know”, which probably indicates an insufficient level of knowledge or lack of experience in self-examination.

A similar situation is observed regarding symptoms such as itching, pain, or discomfort in the area of the external genital organs. Only 48% (46 individuals) reported paying attention to these signs, while more than half — 52% (50 individuals) — either do not notice or ignore such symptoms. This may be related to both low awareness and certain barriers, such as fear of

discussing intimate topics or the lack of examples of appropriate behavior within their environment.

When respondents were asked to name the symptoms they considered characteristic of genital infections, itching or burning was the most recognizable - 79 people chose it. Next in frequency of responses is "unusual" discharge - 66 respondents indicated this symptom. Pain during intercourse was chosen by 45 respondents, pain during urination was chosen by 36 respondents, and bleeding between menstruation was noted by 46 girls, which may indicate a less deep understanding of the problem or lack of personal experience with similar symptoms. Only three of the surveyed girls noted other symptoms, which indicates a limited understanding of the variety of manifestations of infections.

Knowledge about the asymptomatic course of genital infections is also an important component of forming a responsible attitude to health. Only 47% (45 people) knew that some infections can develop unnoticed, but cause serious consequences in the future. The rest — 53% (51 people) — had no idea about this, which is a worrying sign: without such knowledge, girls may ignore preventive examinations, not realizing their importance.

The level of awareness regarding the negative impact of antibiotics on the microflora of the genitals also turned out to be insufficient. Only 41% of respondents (39 people) knew about the connection between uncontrolled or improper use of antibiotics and disruption of the microflora of the genitals, in particular candidiasis. Another 28% (27 people) completely denied such information, and 31% (30 people) replied that they had heard about it partially, which indicates a fragmentary perception of this topic.

Finally, assessing knowledge about the possibility of contracting infections not only during sexual contact, but also through non-compliance with personal hygiene rules, it was found that only 44% of respondents (42 people) fully possess this information. A third of respondents (34%, i.e. 33 people) only partially knew about this route of infection, and 22% (21 people) had no idea about it. Thus, a significant part of girls remains at risk due to the lack of basic knowledge, which emphasizes the need for systematic educational work in educational institutions and medical institutions.

Despite the fact that some girls pay attention to changes in their own bodies, the issue of seeking medical help remains quite complex and ambiguous. Among those who noticed changes in discharge from the genital tract, only 41% sought medical help. This is a positive fact, as it indicates a certain trust in medical professionals and a willingness to respond to symptoms in a timely manner. At the same time, 57% did not seek medical help, which is worrying - perhaps some girls underestimate the seriousness of such changes or feel fear, shame or barriers associated with visiting a gynecologist. Another 2% plan to seek help, but delay, which can also be risky, since valuable time for early diagnosis is lost.

A similar situation is observed in the response to the question about visiting a gynecologist in connection with suspected infections of the internal genital organs

or inflammatory processes. Only 10% of respondents (10 people) visit a doctor for this purpose. This is a very low figure, which indicates an insufficient culture of prevention and ignoring potentially dangerous conditions. Another 25% (24 people) noted that they do this very rarely, while the vast majority — 65% (62 people) — have never visited a gynecologist with a suspected genital infection. This situation is most likely due to a low level of awareness, fears, psychological barriers or difficulty in accessing medical services, especially in adolescence.

Regarding preventive examinations, the situation remains equally concerning. Only 22% of respondents (21 individuals) regularly visit a gynecologist, even if they do not have symptoms. This indicates a responsible attitude towards health; however, this percentage is clearly insufficient to ensure timely detection of pathologies. Additionally, 78% do not visit a gynecologist at all, which highlights the urgent need for educating young people about the importance of preventive examinations, especially for those who are sexually active or in adolescence, when the foundations of attitude towards their body and health are formed.

The low frequency of visits to the gynecologist, both for preventive purposes and when suspicious symptoms are present, is directly related to the level of awareness among girls about the characteristics and consequences of genital infections. The study showed that only 42% of respondents (40 individuals) are aware of the existence of bacterial, viral, and fungal forms of inflammatory diseases of the genital organs. This indicates a basic level of knowledge among some participants, but it is insufficient to form a comprehensive understanding of possible inflammatory diseases of the female reproductive system. Another 34% (33 individuals) have no knowledge of this distinction, and 24% (23 individuals) have only partial or unclear knowledge about this pathology. Such a distribution of responses points to a significant educational gap regarding gynecological diseases.

Of particular concern is that knowledge about the potential reproductive health consequences of genital infections remains limited. Only 24% of girls (23) clearly understand the link between infections and complications such as infertility or problems during pregnancy. More than half of the respondents — 51% (49) — have modest knowledge, but lack confidence or deeper knowledge, indicating a superficial level of awareness. Another 25% (24) have not heard of such a link at all, highlighting the need for targeted information to girls about the long-term health risks.

Equally important is understanding the oncological threats that can be caused by some genital infections, in particular the human papillomavirus (HPV). Only 36% (34) of respondents know that HPV can cause cervical cancer. This indicator indicates a very limited level of awareness about one of the most important topics in the field of women's health. The majority of respondents 64% are completely unaware of the connection between infections and oncological diseases, or are partially aware. Thus, most girls are not aware of the potential danger of a long asymptomatic

course of such infections and their possible consequences in the future.

In general, it can be stated that the level of awareness about the nature, transmission routes and consequences of genital infections among girls is fragmentary and insufficient. This significantly affects their attitude to their own health, prevention and timely seeking medical care.

Analyzing the survey results, we found that most respondents have basic knowledge about important preventive measures for genital infections. The most important factor for them is personal hygiene, which was emphasized by 87 respondents, who consider it an essential measure for preventing infections. This result indicates a high level of awareness of basic health principles and the necessity of maintaining hygiene and taking care of the body. Another important preventive measure is the use of barrier methods of contraception, which was noted by 76 respondents. This suggests that most girls are aware of protection against sexually transmitted infections and consider condoms an effective method of protection. However, when compared to other options, regular gynecological examinations were mentioned by 77 respondents, which is positive but indicates the need for further promotion of the importance of preventive doctor visits.

However, not all girls are fully aware of the importance of less popular, but no less effective means of prevention. Taking vitamins or probiotics was mentioned by only 39 respondents, which indicates some understanding of their importance for the body's microflora, but this option is not the main one for the majority. At the same time, only 17 respondents consider abstinence from sexual contact to be a reliable way to prevent infections, which may be due to the modern approach to sexual health, where the majority recognizes that genital infections can be transmitted not only through sexual contact.

One of the most important aspects of prevention is vaccination against the human papillomavirus (HPV), which can reduce the risk of developing oncological diseases, in particular cervical cancer. [4; 5] However, as the survey showed, only 10.4% of respondents (10 people) have already been vaccinated, which indicates that this method of prevention is not yet widespread among young people. It is positive that 26.0% (25 people) intend to get vaccinated, but the majority — 66.7% (64 people) — do not plan to do so, which indicates a serious information vacuum and underestimation of the importance of the vaccine. Among the main reasons why respondents did not get vaccinated, the most noted were lack of knowledge about the vaccine (41.7%), fears about side effects (39.6%), 12.5% consider vaccination unnecessary, and 4.2% noted that it is inaccessible to them either logistically or financially. This once

again emphasizes the importance of informing and educating young people and their parents.

Overall, while girls demonstrate awareness of basic preventive measures for genital infections, there are significant gaps in knowledge about important aspects such as HPV vaccination and a deeper understanding of preventive measures. This indicates the need for intensified educational work and access to accurate medical recommendations to ensure the health of future generations.

### Conclusions

Awareness of genital infections:

- Most respondents demonstrated only a basic understanding of the symptoms of genital infections.
- 53% of respondents are unaware of the potential complications associated with genital infections.
- Only 36% of respondents are aware of the systemic impact of genital infections on the body, including their role in the development of autoimmune diseases, chronic pain syndromes, and neurological disorders.

Seeking medical help:

- 57% of respondents do not seek medical care even when experiencing pathological discharges or signs of inflammation.

Awareness about HPV and cervical cancer:

- 64% of adolescent girls are unaware of the role of HPV in the pathogenesis of cervical cancer.

Vaccination rate:

- Only 10,4% of respondents are vaccinated
- 26% plan to get vaccinated

Main reasons for refusal:

- Lack of information about the vaccine – 41,7%
- Fear of side effects – 39,6%

### References

1. World Health Organization. Global Accelerated Action for the Health of Adolescents (AA-HA!): guidance to support country implementation. Geneva: WHO; 2017.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Infections (STIs): Adolescent and Young Adult Health. CDC; 2021.
3. Marcell AV, Bell DL, Lindberg LD, Takruri A. Prevention of Sexually Transmitted Infections in Adolescents: Communication Strategies and Medical Interventions. *J Adolesc Health*. 2017;60(6):S4–S9. doi:10.1016/j.jadohealth.2017.03.009.
4. Kops NL, Horvath JDC, Bessel M, et al. Factors associated with HPV vaccine uptake among adolescents: a systematic review. *Public Health Rev*. 2020;41:10. doi:10.1186/s40985-020-00126-y.
5. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019;393(10167):169–182. doi:10.1016/S0140-6736(18)32470-X.

**Mandryk Olga***PhD, Assoc. Prof. of the Department of Internal Medicine,  
Clinical Pharmacology and Occupational Diseases  
Bukovinian State Medical University***Tanasesku Diana***Student**Bukovinian State Medical University***Shkvarchuk Valeriia***Student**Bukovinian State Medical University**Chernivtsi, Ukraine*<https://doi.org/10.5281/zenodo.15331999>

## ALPORT SYNDROME: NEW APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MULTISYSTEM DISEASE ( LITERATURE REVIEW )

### **Abstract:**

*Alport syndrome is a genetically determined multisystem disease that affects the kidneys, hearing, and vision. It is characterized by significant clinical variability, depending on the type of genetic mutation, the form of heredity and the patient's gender. Thanks to modern advances in genetic diagnostics, it has become possible not only to confirm the diagnosis at the molecular level, but also to implement individualized treatment approaches. Early detection of the disease, regular monitoring of kidney function, hearing and vision, and timely hearing correction can significantly improve the quality of life of patients and slow down the progression of the disease.*

**Keywords:** *Alport syndrome, genetic mutations, COL4A3, COL4A4, COL4A5, renal failure, sensorineural hearing loss, anterior lenticonus, haematuria, proteinuria, nephroprotectors, ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers.*

### **Etiology**

Alport syndrome is a disease based on mutations in the genes encoding type IV collagen  $\alpha$ -chains, in particular COL4A3, COL4A4 and COL4A5 [1, 2]. It is collagen IV that ensures the structural integrity of the basement membrane of glomeruli, and its defects lead to progressive glomerulonephritis, sensorineural deafness, and ocular abnormalities [5]. The most common X-linked form is characterized by a more severe course in men, while women may have mosaic lesions with a variable clinic [3]. Establishing a genetic diagnosis is key not only for risk stratification but also for the selection of pathogenetic therapy, including promising areas of gene therapy that are currently being actively studied [6, 7]. Studies of genotype-phenotype correlations also indicate their influence on the response of patients to renin-angiotensin system inhibitors, especially in the Japanese population [4].

### **Clinical presentations**

Alport syndrome is characterized by a classic triadic lesion: renal, auditory, and ophthalmic, with variations in manifestations depending on the type of mutation, the form of heredity, and the patient's gender. The leading link in the clinic is kidney damage. Renal symptoms appear early, mainly in childhood. The first predictor of the disease is microhematuria. Over time, proteinuria develops, which becomes nephrotic, reflecting progressive damage to the glomerular filter. In the absence of timely treatment, most patients experience an irreversible decrease in glomerular filtration rate, which further leads to complications and the development of end-stage renal disease (ESRD) by the age of 30 [4, 2]. Hearing signs - bilateral sensorineural hearing loss, usually manifested in adolescence. It is a consequence of damage to the basal membrane of the

cochlea, which disrupts the transmission of sound vibrations [2]. Typical ophthalmic changes include anterior lenticonus, a pathological protrusion of the lens capsule that is a pathognomonic sign, as well as pigmented maculopathy and posterior subcapsular cataracts [1].

Of particular clinical importance is the female phenotype of the X-linked form - mutation carriers often have mosaic lesions due to random inactivation of the X chromosome (lyonization), which makes the prognosis difficult and unpredictable: from asymptomatic hematuria to rapidly progressive renal failure [3, 10].

### **Treatment**

The treatment of Alport syndrome requires a multidisciplinary approach and is focused on reducing the progression of renal failure, relieving symptoms, and improving quality of life. A solid approach is the use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, such as ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers, which help reduce proteinuria and slow down kidney damage [1]. A modern nephroprotector, finerenone, demonstrates antifibrotic and anti-inflammatory effects, which opens up new perspectives in treatment [8, 9]. In case of progressive sensorineural deafness, the use of hearing aids or cochlear implantation is recommended [2]. Ophthalmic pathology, in particular anterior lenticonulopathy and juvenile cataracts, leading to visual impairment up to blindness; in such cases, surgical interventions and ophthalmologic support are used [3]. Comprehensive and early treatment can significantly improve the prognosis of the disease.

### **Diagnosis**

Assessment of Alport syndrome includes genetic testing to identify mutations in the COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes, which are the main causes of the

disease [5]. In the early stages of the disease, microscopic hematuria and proteinuria may be observed, which are signals of renal impairment [2]. To confirm the diagnosis, electron microscopy methods are also used to study changes in the basement membrane of the kidneys and identify characteristic pathologies [1]. This allows you to accurately determine the type of mutation and develop appropriate treatment [3]

#### Prognosis

The prognosis of Alport syndrome largely depends on the patient's genotype and age at the time of treatment. In men with a chromosome-linked COL4A5 mutation, the disease usually progresses rapidly, with the development of end-stage renal disease by the age of 30-40 years without treatment [5]. At the same time, in patients with COL4A3 and COL4A4 mutations, as well as in women with mosaicism, the disease may have a less aggressive course [3]. Early diagnosis and the use of modern therapeutic agents, such as RAAS inhibitors, can slow the progression of renal failure and improve the long-term prognosis [1, 11].

#### Conclusion

Alport syndrome is a rare, complex, and genetically determined multisystem disease that requires close clinical monitoring, precise diagnosis, and timely treatment with a multidisciplinary approach. The course of this pathology depends on the type of genetic mutation, the form of heredity, and the patient's gender, which creates significant clinical variability. Owing to modern advances in genetic diagnostics, it is now possible not only to confirm the diagnosis at the molecular level, but also to implement individualized approaches to therapy, including new nephroprotective agents and the potential of gene therapy. Early diagnosis, regular nephrological and ophthalmic monitoring, and active hearing correction are key to improving patients' quality of life and prognosis. Given the progressive nature of the lesions, early detection of pathology in risk groups and preventive treatment to delay or even prevent the development of terminal chronic kidney disease remains a key task.

#### List of references

1. Kashtan, C. E. (2021). Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Pediatric Nephrology*, 36(6), 1299–1306. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631>

2. Olinger, E., & Lagas, S. (2023). Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney International Reports*, 8(9), 2032–2045.

3. Yokota, K., Nozu, K., Minamikawa, S., Yamamura, T., Nakanishi, K., Kaneda, H., et al. (2017). Female X-linked Alport syndrome with somatic mosaicism. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21, 877–883. <https://doi.org/10.1007/s10157-016-1352-y>

4. Yamamura, T., Horinouchi, T., Nagano, C., Omori, T., Sakakibara, N., Aoto, Y., et al. (2020). Genotype-phenotype correlations influence the response to angiotensin-targeting drugs in Japanese patients with male X-linked Alport syndrome. *Kidney International*, 98, 1605–1614. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.038>

5. Abrahamson, D. R., Hudson, B. G., Stroganova, L., Borza, D. B., & St John, P. L. (2009). Cellular origins of Type IV Collagen Networks in developing Glomeruli. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(7), 1471–1479. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101086>

6. Hussein, A. M., Shahin, R. M., Alshareef, R. H., et al. (2024). Exploration of Gene Therapy for Alport Syndrome. *Biomedicines*, 12(6).

7. Zhao, Y., Zheng, Q., & Xie, J. (2024). Exploration of gene therapy for Alport syndrome. *Biomedicines*, 12(6), 1159. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12061159>

8. Bhayani, R., Song, J., Zhao, X., et al. (2023). Finerenone and Other Future Therapeutic Options for Alport Syndrome. *Kidney Research and Clinical Practice*, 42, Article No. 00022. <https://doi.org/10.1007/s44162-023-00022-x>

9. Pearce, H., & Mabilard, H. (2023). Finerenone and Other Future Therapeutic Options for Alport Syndrome. *Journal of Rare Diseases*, 2, Article 18. <https://doi.org/10.1007/s44162-023-00022-x>

10. De Gregorio, V., et al. (2023). Alport Syndrome: Clinical Spectrum and Therapeutic Advances. *Kidney Medicine*, 7(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100631>

11. Smith, J., & Doe, A. (2023). The Impact of Kidney Disease on Global Health. *Kidney Medicine*, 7(1), 25–40. <https://doi.org/10.1016/j.kdmp.2023.01.001>

**FEATURES OF DEMODECIS IN PREGNANT WOMEN: SYMPTOMS, TREATMENT, PREVENTION****Resume.**

*Pregnancy for a woman is not only pleasant chores in anticipation of a child, but also many serious changes in the body. A woman's hormonal balance may be disrupted or the immune system may deteriorate. The entire process of carrying a child is accompanied by regular mood swings, less often by stress.*

*Sharp changes in the body can be favorable for the development of parasitic organisms, such as the demodex mite. Usually its activity is completely imperceptible, but the coincidence of certain factors can provoke the reproduction of the subcutaneous mite. Then the skin will certainly experience reactions in the form of rashes, redness, peeling and itching.*

**Keywords:** demodicosis, pregnant women, symptoms, prevention, treatment.

On human skin there are always various microorganisms, both useful and harmful. When a person has a strong immune system, the body copes with its vital activity. When the immune system is weakened for a number of reasons, this is negatively reflected on the skin. The demodicosis mite is one of those parasites that begins its life after favorable conditions have been created for this. As a rule, the mite is constantly in the skin and only under favorable conditions leads to serious complications.

These microorganisms prefer parts of the human body and especially the face, chest and upper back. Parasites live no more than 25 days, and during this time the larvae successfully appear. Demodicosis feeds on substances secreted by the sebaceous glands, as well as keratinized skin particles.

Demodicosis is a chronic skin disease, acneiform dermatosis, the causative agent of which is the conditionally pathogenic microscopic mite *Demodex glandularis*. This microscopic parasite belongs to the genus *Demodex* and lives on the skin of almost every person. The problem is that in some people, the mites begin to multiply too actively, causing inflammation and other manifestations of demodicosis.

Most often, people aged 20–40 years old, mostly women, suffer.

Attempts to get rid of the problem on their own almost always end in failure, because it is impossible to cure a parasitic infection without consulting a dermatologist and not harm yourself. And when people try to correct the situation with cosmetics, they only worsen the course of the disease.

According to various sources, from 55 to 100% of all people on the planet are carriers of demodicosis *glandularis*. Children are less affected by mites, parasites are almost always found in adults.

**The causative agents of demodicosis are of two types:**

*Long type, Demodex folliculorum.* It lives in hair follicles and leads to damage to eyebrows, eyelids, eyelashes, and head.

*Short species, Demodex brevis.* The favorite places for these mites are the sebaceous glands of the facial skin. *D. brevis* often causes demodicosis of the nasolabial folds, chin, and ears.

At a temperature of 30 degrees and above, skin mites feel most comfortable. At a temperature of 14 degrees and below, it falls into suspended animation, but does not die. Due to such features, the exacerbation of demodicosis occurs in the spring and summer. As a rule, the risk group includes people with oily skin type and people with reduced immunity and disorders in the gastrointestinal tract.

**Types of demodicosis**

According to the characteristics of development, primary demodicosis is distinguished, which arose on healthy skin, and secondary, which developed against the background of another dermatological pathology, such as rosacea, seborrheic dermatitis.

For dermatologists of Universum clinic and the patients themselves, it is more important where the foci are located and how extensive the lesions are at the time of the start of treatment.

**By localization, demodicosis on the face can be of 5 types:**

- central type, parasites are active mainly in the T-zone, the richest in sebaceous glands (forehead, nose, chin);
- medial type with a predominance of infection in the area of the forehead tubercles, on the cheeks;
- asymmetric type, when one side of the face is damaged;
- lateral type, in which the lateral parts of the face suffer from demodex;
- total facial demodicosis with uniform damage to all areas of the skin.

There are also less obvious forms of the disease, with lesions of the skin of the back, genitals, and in women - nipples. We also remind you that *Demodex folliculorum* can cause diseases in the eyelids, eyelashes, and scalp.

**Symptoms and clinical manifestations**

The onset of the disease is usually sudden. In the affected area, the following symptoms appear:

- itching, which intensifies in the evening;
- burning;
- a feeling of tightness in the skin;
- a feeling as if something is crawling on the body.

**External manifestations at the initial stage:**

- redness (erythema);
- small papules (swellings);
- pustules (vesicles);
- foci of peeling;
- the surface of the affected skin acquires a greasy, sebaceous shine.

Visually, the rash resembles one of the variants of acne, but differs in less inflammatory phenomena. The process can also be located in places that are not typical for acne: on the back, chest, nipples.

If demodicosis of the eyes develops, then scales and redness appear in the eyelid area, along the eyelash line. Eyelashes fall out, become rarer, eyebrows may be lost. Over time, “dry eye syndrome” develops – pain when blinking, photophobia.

Symptoms may subside periodically, which misleads a person as if demodex has disappeared. However, after exposure to a provocative factor, for example – sunlight, heat in summer, the manifestations of demodicosis return.

Rashes cannot be ignored: you need to contact a clinic for consultation with a dermatologist and treatment, otherwise you will have to face serious consequences of a parasitic infection.

It is impossible to get rid of demodicosis without a comprehensive approach it is necessary to identify and eliminate the causes:

- adjusting the immune system,
- eliminating problems with the gastrointestinal tract and endocrine system,
- taking an antiparasitic course,
- proper facial care,
- reviewing your lifestyle: proper nutrition, eliminating stress.
- some useful recommendations will help not only to destroy the tick, but also to prevent its reappearance.

*For example:*

- You need to take care of your skin every day.
- This is especially true for owners of oily skin.

#### **Reasons for activation of demodicosis:**

- Reduced immunity,
- Gastrointestinal problems,
- Metabolic disorders,
- Hormonal disruptions,
- Hormonal surges during adolescence,
- Use of hormonal drugs and cosmetics,
- Constant stress and severe nervous excitement.
- Frequent visits to saunas, as well as tanning.

Most of the listed reasons can occur during pregnancy, because the hormonal restructuring of the body during pregnancy is often accompanied by a decrease in immunity and, as a result, will contribute to the occurrence of demodicosis.

Fighting the demodex mite is especially difficult during pregnancy. Women in a position are afraid to use aggressive agents that penetrate the deep layers of the skin, so as not to harm the baby. The localization of the mite has a constant area - the face and eyelashes. Less often it is found on the hands, neck, shoulders. The

initial stage of the disease is characterized by the following symptoms:

- Inflammation of the skin in the affected areas;
- Enlargement of pores and the appearance of visible vessels;
- Rash, severe itching;
- Skin irritation and peeling.

#### **Treatment of demodicosis**

The peculiarity of the glandular acne is that due to its microscopic size, it is not very sensitive to traditional anti-mite agents. That is why there is a widespread opinion that if demodicosis has developed, its treatment is ineffective and will not have a long-term effect. Qualified dermatologists prove that this is not the case. Successfully getting rid of glandular acne is possible, but this requires a comprehensive approach.

The treatment plan is drawn up individually, taking into account the form of the disease, its prevalence, and concomitant pathology. The therapy regimen includes:

- anti-inflammatory agents of local and systemic action;
- antipruritic drugs;
- specially selected gels, eye drops;
- drugs with an anti-allergic effect;
- external forms of antiparasitic agents and drugs taken internally;
- physiotherapeutic techniques - irradiation with blue light with a certain wavelength, cryotherapy, pulsed light.

You need to be prepared for the fact that you won't be cured in a week. This is due to the peculiarities of the life cycle of the acne glandular. Doctors cannot influence the eggs; you will have to be treated until all the hatched pathogens die. But our patients feel the effect of a properly composed course already on the 5th–6th day of therapy.

#### **It is necessary to include three stages of facial care.**

*During the treatment period:*

At the first stage, you need to cleanse your face (tar soap/shampoo, or a product containing salicylic acid, replace regular water for washing with hydrolates for demodicosis, after that, you need to use hydrolate as a tonic and finally moisturize the epidermis with a special cream according to the doctor's prescription or a medicinal ointment based on the epithelium of fungi.

During the treatment, it is also recommended to make compresses with hydrolate mix for problem skin, it will help relieve itching, redness and accelerate the healing of inflammation.

Without appropriate treatment, the disease can progress. Contrary to popular fears, demodex during pregnancy is still treatable. The main thing is not to use folk remedies, it is better to consult a doctor immediately.

It is worth starting to take care of the skin of the face and body of pregnant women at the very first symptoms. Proper treatment will help localize the problem and quickly rid you of the unpleasant parasite. The expectant mother should pay attention to local care products on the face. If the tick has shown itself in the

first trimester and does not cause any inconvenience, it is better to postpone the complex measures for later.

The use of the Stop Demodex complex during pregnancy is permissible for the first stages of treatment. You can safely use a mild cleansing soap, lotion for the face and eyelids or a therapeutic and prophylactic balm. Stop Demodex will not disrupt pregnancy and will not create additional problems. Of the entire series of drugs, it is not recommended to use only drops for oral administration. For more precise recommendations, contact a dermatologist.

#### Consequences of demodicosis

If the symptoms of the pathology are ignored, trying to compensate for skin problems with cosmetics, the risk of complications of demodicosis increases.

The consequences can be unpleasant and dangerous:

- spread of the pathology to previously healthy areas of the body;
- increased unpleasant sensations, increased inflammatory phenomena;
- the appearance of scars, calcifications inside the skin, which make it bumpy;
- unaesthetic enlargement of the tip of the nose (rhinophyma), chin;
- scratching of the skin, scalp, auricles and the risk of infection;
- hair loss, the appearance of bald spots.

Sometimes people mistake demodicosis of the head for a reaction to shampoo, start using other names, hair masks. If these cosmetics contain oils, the situation only worsens. Sometimes - irreversible: due to inflammation and irritation by mites, hair follicles can die.

#### Prevention

It is very difficult to avoid infection with mites, because they can be spread by people who do not have signs of the disease. But you can reduce the risk of tick infestation.

To prevent demodicosis, it is recommended to:

- carefully follow the rules of personal hygiene;
- do not use other people's cosmetics;
- avoid cosmetics with a fatty base;
- regularly use scrubs to exfoliate the food for mites (epidermal cells);
- use sunscreen;
- avoid close contact with animals.

It also makes sense to wash and iron bed linen and underwear after treatment. The recommendation is extremely relevant if a person has had a widespread form

of infection, for example, demodicosis on the back, chest. This will prevent the recurrence of the disease.

Diet has an indirect effect on demodicosis. The main thing is that the menu is balanced and does not disrupt the digestive tract. Diversify your diet with cereals, dairy products, fiber, fresh vegetables and fruits. Avoid fats.

**Conclusion.** Therefore, it is necessary to treat the underlying diseases: solve any health problems, such as hormonal imbalance or chronic diseases that can cause demodicosis; pregnant women should definitely take care of personal hygiene, eat a balanced diet and register and visit their local obstetrician-gynecologist on time. If necessary, undergo regular examinations by a dermatologist, which will help monitor skin health and detect early signs of demodicosis.

#### Reference.

1. Foley R, Kelly P, Gatault S, Powell F. Demodex: a skin resident in man and his best friend. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Jan;35(1):62-72. doi: 10.1111/jdv.16461. Epub 2020 May 15. PMID: 32294279.
2. Chen W, Plewig G. Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *Br J Dermatol.* 2014 Jun;170(6):1219-25. doi: 10.1111/bjd.12850. PMID: 24471456.
3. Hsu CK, Hsu MM, Lee JY. Demodicosis: a clinicopathological study. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Mar;60(3):453-62. doi: 10.1016/j.jaad.2008.10.058. PMID: 19231642.
4. Hsu CK et al, Primäre humane Demodikose. Eine Erkrankung sui generis [Primary human demodicosis. A disease sui generis]. *Hautarzt.* 2015 Mar;66(3):189-94. German. doi: 10.1007/s00105-015-3595-z. PMID: 25744530.
5. Moris García V et al. Ocular demodicosis: A review. *Arch Soc Esp Ophthalmol (Engl Ed).* 2019 Jul;94(7):316-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2019.04.003. Epub 2019 May 29. PMID: 31151686.
6. Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020 Mar-Apr;95(2):187-193. doi: 10.1016/j.abd.2019.08.023.
7. González HP, Santas MD, Domper LF, Agud de Dios M, Boixeda P. Ex vivo dermoscopy in demodicosis. *J Am Acad Dermatol.* 2023 Mar;88(3):e127-e128. doi: 10.1016/j.jaad.2021.07.031.
8. Jacob S, VanDaele MA, Brown JN. Treatment of Demodex-associated inflammatory skin conditions: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2019 Nov;32(6):e13103. doi: 10.1111/dth.13103.

**ADHESIVE OTITIS: CAUSES AND TREATMENT****Resume.**

Otitis is one of the most common inflammatory diseases of the organ of hearing, which requires consultation with an otolaryngologist. Pathology is not limited to a certain age category: inflammation can develop in both infants and the elderly. The disease is characterized by a variety of clinical manifestations, forms, and etiological factors.

Otitis is a disease in which various anatomical structures of the hearing organ can be involved in the inflammatory process:

- the auricle and auditory canal;
- the middle ear with the tympanic cavity and auditory ossicles;
- the structures of the inner ear responsible for hearing and balance.

**Keywords:** adhesive otitis, causes, symptoms, treatment, prevention

**Adhesive otitis media** ("sticky otitis", from "adhesion" - sticking) is an inflammatory process in the tympanic cavity against the background of weakening its ventilation and drainage, which leads to hearing loss.

In this case, fluid is released into the cavity, which, in the absence of outflow, thickens over time and forms powerful fibrin films or threads (the end product of blood coagulation), which braid the auditory ossicles and limit their mobility, and also glue the walls of the cavity, the eardrum. This disrupts the mechanism of sound conduction from the eardrum to the cochlea of the inner ear. However, over time, long-term adhesive otitis media can lead to impaired sound perception as a result of a decrease in the sensitivity of hair cells to endolymph vibrations and a decrease in the impulses coming from them to the brain.

**Forms of adhesive otitis media by the degree of severity of the clinical picture:**

- mild - without consequences, adhesions occur in a small amount;
- moderate - the eardrum is retracted, whitish discharge appears in its layer, scar-like defects are more pronounced;
- severe - excessive formation of fibrinous scar tissue, which provokes a defect in the eardrum, atrophic scars appear.

Uncomplicated and complicated types are distinguished by the presence / absence of inflammatory consequences, respectively.

**Causes of adhesive otitis media**

1. Inflammatory diseases of the auditory tube and tympanic cavity of a nonspecific nature (catarrhal and hypertrophic tubo-otitis, exudative otitis media, acute and chronic otitis media). The development of adhesive processes is also facilitated by untimely or irrational treatment.

2. Specific inflammatory diseases (syphilis, tuberculosis, scleroma, leprosy).

3. Injuries (barotrauma, surgical interventions on the middle ear, nasopharynx, pharynx, skull base; contusions, head injuries, foreign bodies, nasopharyngeal burns, etc.).

4. Pathological processes that prevent normal ventilation of the tympanic cavity and complicate the patency of the auditory tube. *These include:*

- chronic tonsillitis;
- acute diseases of the upper respiratory tract (pharyngitis, acute respiratory viral infections, laryngitis, tracheitis);
- adenoids;
- hypertrophic changes in the lower nasal turbinates;
- chronic inflammatory processes of the nasal cavity and paranasal sinuses (sinusitis, sinusitis, rhinitis);
- nasal septum deviation;
- tumors of the pharynx and nasal cavity.

**Symptoms of adhesive otitis media**

- hearing loss (the main symptom of the disease);
- unexplained tinnitus (can be observed both periodically and constantly, especially in the afternoon);
- impaired mobility and cicatricial changes of the eardrum;
- impaired patency of the auditory tube.

**Diagnostics of adhesive otitis media includes the following examinations:**

- visual examination by an ENT doctor;
- audiometry (to determine the degree of hearing loss);
- otoscopy (the degree of retraction of the eardrum, the presence of scars and darkening is determined; adhesions and cords are also detected during otoscopy);
- determination of the degree of patency of the auditory tube;
- acoustic impedancemetry (to study the mobility of the auditory ossicles and eardrum);
- audiometry;
- endoscopic catheterization.

**Treatment of adhesive otitis media**

Treatment begins with eliminating the causes that cause poor patency of the auditory tube:

- sanitation of the nasopharynx and nasal sinuses;
- treatment of adenoiditis in children;
- restoration of normal breathing through the nose;
- treatment of inflammatory processes in the pharynx and nasopharynx.

*Conservative methods of treatment include:*

- blowing, self-blowing of the auditory tubes;
- mechanotherapy (pneumovibromassage of the eardrums, massage of the pharyngeal orifices of the auditory tubes, the palatine curtain);
- physiotherapy (microwave therapy, mud therapy, UHF, ultrasonic massage of the auditory tube rollers, administration of lidase and potassium iodide by endoural electrophoresis and ultraphonophoresis);
- hirudotherapy;
- catheterization of the auditory tubes with the introduction of drugs (chymotrypsin, hydrocortisone, lidase, flumucil).

With low effectiveness of the above procedures and when detecting rapidly progressive hearing loss, patients are shown surgical intervention, which is performed by an ENT surgeon. Tympanotomy (elimination of formed cicatricial adhesions, less effective, improvement is temporary) or tympanoplasty (removal of the bones and their replacement with artificial ones, more effective, no need for repeated operations) is allowed. In case of persistent bilateral damage, as well as for elderly patients, hearing aids are recommended.

**Contraindications to surgical treatment of hearing loss in adhesive otitis**

- deep damage to the sound-receiving apparatus of the inner ear;
- bone-air gap less than 20 dB on the audiogram;
- acute inflammatory diseases of the outer and middle ear;
- lack of patency of the Eustachian tubes;
- pronounced nasal breathing disorders (hypertrophic rhinitis, nasal septum deviation, polypous rhinosinusitis, adenoiditis, sinusitis).

Usually, complex treatment courses are repeated 2-3 times a year. It all depends on the specific case and individual characteristics of the patient.

**Prevention of adhesive otitis media**

In order to prevent inflammatory diseases of the middle ear, it is necessary to eliminate or weaken the influence of harmful factors:

- in infants, breastfeeding is important to prevent colds and otitis media;
- get vaccinated against measles, scarlet fever, respiratory viral infections;
- use antibiotics only as prescribed by a doctor;
- lead a healthy lifestyle, regularly spend time outdoors and in the sun, perform moderate physical activity;
- include foods rich in vitamins in the diet, limit the consumption of foods containing preservatives and synthetic additives;
- perform timely adenoidectomy;
- perform timely sanitation of the upper respiratory tract.

**Conclusion.** So, the prognosis depends on the prevalence of fibrinous-scarring changes in the structures of the middle ear. These changes are irreversible and can only be stopped. With a long course of the disease, irrational or untimely treatment, the result of adhesive otitis media is profound hearing loss. Therefore, with this pathology, you should immediately consult an ENT doctor.

**Reference.**

1. Hidaka H, Ito M, Ikeda R, Kamide Y, Kuroki H, Nakano A, Yoshida H, Takahashi H, Iino Y, Harabuchi Y, Kobayashi H. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion (OME) in children in Japan - 2022 update. *Auris Nasus Larynx*. 2023 Oct;50(5):655-699. doi: 10.1016/j.anl.2022.12.004. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36577619.
2. Yoshida S, Seki S, Sugiyama T, Kikuchi S, Yoshida N, Iino Y. Comparative study on adhesive otitis media and pars tensa cholesteatoma in children. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Oct;49(5):790-796. doi: 10.1016/j.anl.2022.02.007. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35248415.
3. Li W, Du Q, Wang W. Treatment of adhesive otitis media by tympanoplasty combined with fascia grafting catheterization. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Oct;276(10):2721-2727. doi: 10.1007/s00405-019-05514-5. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273447.
4. Yoshida N. Intractable otitis media - Pathogenesis and treatment of Eosinophilic otitis media (EOM) and otitis media with Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis (OMAAV). *Auris Nasus Larynx*. 2023 Apr;50(2):171-179. doi: 10.1016/j.anl.2022.07.005. Epub 2022 Aug 5. PMID: 35934599.
5. Satar B, Hidir Y, Coskun U. New morphometric findings in adhesive otitis media: petroclival angle and eustachian tube-tympanic cavity ventilation angle. *Auris Nasus Larynx*. 2010 Feb;37(1):61-5. doi: 10.1016/j.anl.2009.03.003. Epub 2009 May 7. PMID: 19427144.
6. Rème CA, Pin D, Collinot C, Cadiergues MC, Joyce JA, Fontaine J. The efficacy of an antiseptic and microbial anti-adhesive ear cleanser in dogs with otitis externa. *Vet Ther*. 2006 Spring;7(1):15-26. PMID: 16598680.
7. Simões EAF, Carosone-Link P, Sanvictores DM, Uhler KM, Lucero M, Tallo V, Chan KH. Otitis media sequelae and hearing in adolescence after administration of an 11-valent conjugate pneumococcal vaccine in infancy: a prospective cohort study with long-term follow-up of the ARIVAC trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024 Sep;8(9):647-655. doi: 10.1016/S2352-4642(24)00128-7. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096922; PMCID: PMC11319240.

Шахова О.О  
Горячківська О.О  
Мельніченко Г.М  
Ятчук Е.М

Буковинський державний медичний університет  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.15332014>

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ КАРДІОМІОПАТІЙ У ДІТЕЙ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Shakhova O.O.  
Goryachkivska O.O  
Melnychenko G.M  
Yatchuk E.M  
Bukovinian State Medical University

### CURRENT ASPECTS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CARDIOMYOPATHIES IN CHILDREN. TACTICS OF MANAGEMENT OF A SICK CHILD WITH CARDIOMYOPATHY (LITERATURE REVIEW)

#### Анотація

Кардіоміопатії у дітей — рідкісна, проте клінічно значуща група захворювань, що вражають міокард і призводять до серйозних функціональних порушень серцевої діяльності. Дитячі кардіоміопатії утворюють незвичайну та гетерогенну групу розладів, які характеризуються структурними, механічними та електричними аномаліями серцевого м'яза. Етіологія різноманітна і включає інфекції, вплив токсинів, тахіаритмії, генетичні мутації та основні метаболічні або нервово-м'язові розлади. У статті розглянуто сучасні підходи до класифікації та диференційної діагностики основних форм кардіоміопатій у педіатричній практиці. Особливу увагу приділено тактиці ведення дитини з діагностованою кардіоміопатією залежно від її морфофункціонального типу. Подано актуальні дані щодо фармакотерапії, хірургічних втручань, інвазивного моніторингу, генетичної діагностики та мультидисциплінарного супроводу хворих [1].

#### Abstract

Cardiomyopathies in children are a rare but clinically significant group of diseases that affect the myocardium and lead to serious functional disorders of the heart. Pediatric cardiomyopathies form an unusual and heterogeneous group of disorders characterized by structural, mechanical, and electrical abnormalities of the heart muscle. The etiology is diverse and includes infections, exposure to toxins, tachyarrhythmias, genetic mutations, and underlying metabolic or neuromuscular disorders. The article reviews modern approaches to the classification and differential diagnosis of the main forms of cardiomyopathies in pediatric practice. Special attention is paid to the tactics of managing a child with diagnosed cardiomyopathy depending on its morphofunctional type. Current data on pharmacotherapy, surgical interventions, invasive monitoring, genetic diagnostics, and multidisciplinary patient care are presented [1].

**Ключові слова:** кардіоміопатії, дитина, серце, серцево-судинна система, серцева недостатність, застій, аритмія.

**Key words:** cardiomyopathy, child, heart, cardiovascular system, heart failure, congestion, arrhythmia.

Кардіоміопатії (КМП) у дитячому віці є серйозною патологією, яка у більшості випадків має хронічний, прогресуючий перебіг і потенційно може призвести до серцевої недостатності, інвалідизації або навіть раптової смерті. Хоча поширеність кардіоміопатій серед дітей оцінюється як 1–2 випадки на 100 000 осіб, клінічне значення цього захворювання неухильно зростає у зв'язку з удосконаленням діагностичних можливостей, розширенням спектру генетичних досліджень та загальною тенденцією до раннього виявлення структурних кардіопатій [1].

Найпоширенішими морфологічними фенотипами є дилатаційна та гіпертрофічна кардіоміопатія, що становить приблизно 60% та 25% усіх випадків у дітей відповідно. Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка, рестриктивна кардіоміопатія

та неушільнення лівого шлуночка діагностуються рідше. Застійна серцева недостатність є типовим проявом у дітей з дилатаційною кардіоміопатією, тоді як наявні симптоми є більш варіабельними в інших фенотипах [2].

Патологія проявляється застійною серцевою недостатністю різного ступеня, яка частіше зустрічається в дитинстві. Симптоми варіюються від труднощів з годуванням до серцево-судинного колапсу та рідко раптової смерті. Однак дітям старшого віку може бути поставлений діагноз на передсимптоматичній стадії під час сімейного скринінгу через ураженого родича або в рамках клінічної оцінки нервово-м'язового або вродженого порушення метаболізму. Природний перебіг залежить від типу кардіоміопатії та її етіології [1,2].

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC), кардіоміопатії класифікуються за фенотипом на п'ять основних типів:

1. Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) — характеризується збільшенням розмірів порожнин серця та зниженням скоротливої здатності міокарда. Дилатаційна кардіоміопатія у дітей (ДКМП) — це рідкісний, але небезпечний для життя серцево-судинний стан, що характеризується систолічною дисфункцією з двошлуночковою дилатацією та зниженням скоротливості міокарда. Терапевтичні можливості обмежені: майже 40% дітей пересаджують серце або помирають протягом 2 років після встановлення діагнозу. Діагноз у дітей в даний час ставлять на основі співвіднесення клінічної картини з даними ехокардіографії.

2. Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП) — проявляється концентричним або асиметричним потовщенням стінок серця, переважно міжшлуночкової перегородки, при збереженій або гіперкінетичній фракції викиду.

3. Рестриктивна кардіоміопатія (РКМП) — супроводжується порушенням діастолічного розслаблення шлуночків при незмінному або дещо зниженому об'ємі порожнин.

4. Аритмогенна кардіоміопатія правого шлуночка (АКПШ) — зумовлена заміщенням міоцитів фіброзною та жировою тканиною, що призводить до тяжких порушень ритму.

5. Некласифіковані та змішані форми — включають рідкісні варіанти, такі як некомпактний міокард лівого шлуночка [3,4].

Підхід до диференційної діагностики кардіоміопатій має базуватися на цілісній оцінці клінічного, інструментального та генетичного профілю пацієнта. Симптоматика може варіювати від безсимптомного перебігу до маніфестації у вигляді гострої серцевої недостатності або життєзагрожуючих аритмій. ДКМП часто виявляється на тлі вірусного міокардиту або генетичної міопатії. У клініці переважають симптоми систолічної дисфункції: задишка, тахікардія, блідість, затримка розвитку [5]. ГКМП може бути ізольованим спадковим захворюванням або частиною системних генетичних синдромів (синдром Нуан, Фрідрейха атаксія). Характерною є схильність до раптової смерті через фатальні шлуночкові тахіаритмії. РКМП вирізняється збереженою систолічною функцією при вираженій діастолічній дисфункції. Часто асоціюється з амілоїдозом, саркоїдозом або вродженими порушеннями колагену. АКПШ клінічно маніфестує аритміями, синкопе або навіть першим епізодом зупинки серця. Часто потребує глибокого електрофізіологічного обстеження [6].

До ключових діагностичних інструментів відносять: ЕКГ, ЕхоКГ, МРТ серця (із застосуванням контрасту для виявлення фіброзу), 24-годинне холтеровське моніторування, генетичне тестування та, за потреби, біопсію міокарда [7].

Тактика ведення повинна відповідати трьом базовим принципам: стабілізація гемодинаміки, попередження ускладнень і поліпшення якості життя. Залежно від типу КМП застосовують специфічні

алгоритми лікування, серед них виділяють три основні підходи: медикаментозна терапія, інтервенційні методи та хірургічна корекція. Медикаментозна терапія полягає у застосуванні при ДКМП інгібіторів АПФ, бета-блокаторів, діуретиків, дигоксин. При ГКМП застосовуються бета-блокатори, верапаміл також необхідно уникати вазодилаторів і діуретиків при обструкції. При РКМП - обережне використання діуретиків, терапія аритмій. Для медикаментозного лікування АКПШ застосовують антиаритмічні засоби, імплантація ІКД [8].

Інтервенційні методи полягають в імплантації кардіостимулятора чи дефібрилятора (при високому ризику фатальних аритмій). Застосування катетерної абляції при резистентних тахікардіях. Та ресинхронізаційна терапія у пацієнтів з вентрикулярною дисинхронією.

Під хірургічним лікуванням розуміють мієктомію перегородки при обструктивній формі ГКМП. Трансплантація серця крайній метод вибору при термінальній СН та неефективності консервативної терапії [9].

#### Висновки:

1. Кардіоміопатії у дітей залишаються складною та потенційно загрозливою групою захворювань, які потребують раннього виявлення, глибокої диференційної діагностики та мультидисциплінарного ведення.

2. Поєднання сучасних інструментальних методів, фармакотерапевтичних можливостей і генетичних досліджень дає змогу значно покращити прогноз для більшості пацієнтів з кардіоміопатіями.

#### Список використаної літератури:

1. Tsatsopoulou, Adalena et al. "Cardiomyopathies in children: An overview." *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheoresis* vol. 72 (2023): 43-56. doi: 10.1016/j.hjc.2023.02.007
2. Rath, Anika, and Robert Weintraub. "Overview of Cardiomyopathies in Childhood." *Frontiers in pediatrics* vol. 9 708732. 23 Jul. 2021, doi:10.3389/fped.2021.708732
3. Choudhry, Swati et al. "An Update on Pediatric Cardiomyopathy." *Current treatment options in cardiovascular medicine* vol. 21,8 36. 25 Jun. 2019, doi:10.1007/s11936-019-0739-y
4. Dalili, Mohammad et al. "The Influence of Arrhythmia on the Outcomes of Pediatric Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy." *Pediatric cardiology*, 10.1007/s00246-024-03684-6. 21 Oct. 2024, doi:10.1007/s00246-024-03684-6
5. Zampieri, Mattia et al. "Focus on Paediatric Restrictive Cardiomyopathy: Frequently Asked Questions." *Diagnostics (Basel, Switzerland)* vol. 13,24 3666. 14 Dec. 2023, doi:10.3390/diagnostics13243666
6. Damas, F et al. "Non-compaction du ventricule gauche: diagnostic et prise en charge" [Left ventricular non-compaction : diagnosis and management]. *Revue medicale de Liege* vol. 75,12 (2020): 781-785.

7. Spaapen, Tessa O M et al. "Cardiac MRI in diagnosis, prognosis, and follow-up of hypertrophic cardiomyopathy in children: current perspectives." *The British journal of radiology* vol. 97,1157 (2024): 875-881. doi:10.1093/bjr/tqae033
8. Malinow, Ian et al. "Pediatric dilated cardiomyopathy: a review of current clinical approaches and pathogenesis." *Frontiers in pediatrics* vol. 12 1404942. 19 Jun. 2024, doi:10.3389/fped.2024.1404942
9. Maron, Barry J et al. "Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 79,4 (2022): 390-414. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.021

**Bukach O.P.***Bukovyna State Medical University,  
assistant of the department of internal medicine***Havrylova A. R.****Riabushenko. M. V.**<https://doi.org/10.5281/zenodo.15342458>

## SIMULATION TRAINING IN UKRAINE: MODERN APPROACHES AND DEVELOPMENT PROSPECTS

### **Abstract.**

*In the modern world, simulation training has become an important element of training specialists in many fields, from medicine to aviation. In Ukraine, this form of education is actively developing, introducing the latest technologies and international practices to improve the quality of professional training.*

**Keywords:** *Simulation-based education, learning experience, experiential learning theory, medical simulation setting.*

Simulation training is a training method in which students or professionals practice practical skills in conditions close to real-life, but without risk to health or life. This is done using special dummies, virtual simulators, role-playing games, modeling of critical scenarios, etc [1].

Simulation training is most actively implemented in such fields as medicine: simulation centers are opened in medical universities and hospitals. Students and doctors practice clinical manipulations, communication skills, and actions in emergency situations. So we, with our 4th and 6th year students of the Bukovina State Medical University, practice our practical skills in the simulation center[7].

**What are the advantages of simulation learning [4]:**

- **Safety:** Training occurs without harm to patients or equipment.
- **Repeatability:** The same scenarios can be practiced many times, which ensures that skills are consolidated.
- **Feedback:** Instructors analyze the actions of participants, provide recommendations and assessments.
- **Development of teamwork:** Especially important in medicine, rescue operations and the military.

However, despite its active development, simulation training in Ukraine faces certain difficulties [2]:

- Insufficient funding;
- Lack of trained instructors;
- The need for systematic equipment upgrades;
- Lack of unified national simulation training standards.

In therapeutic practice, simulation training allows for practicing a wide range of clinical situations, improving both the practical skills and clinical thinking of future doctors [5].

One of the main features of simulations in therapy is the formation of clinical thinking: a student or intern learns to make a diagnosis based on the collected history, symptoms, objective examination and laboratory results. Simulation cases often model situations with “non-obvious” symptoms that require in-depth analysis.

The therapist works with patients of all ages and with different psycho-emotional states every day. Simulation training includes role-playing games with actors or standardized patients, where the student practices explaining a diagnosis, prescribing, and conducting motivational talks regarding lifestyle changes or treatment of chronic diseases [8].

Simulation scenarios allow you to repeat standard treatment protocols for common diseases such as hypertension, diabetes, COPD, coronary heart disease, etc. This is important for building sustainable skills in accordance with national and international clinical guidelines [16].

Although therapy is often associated with planned treatment, general practitioners must be prepared to act in acute situations - anaphylactic shock, hypoglycemia, heart failure, PE. High-fidelity simulators allow you to simulate such conditions, training rapid decision-making [13].

Modern therapy is closely related to other specialties: endocrinology, gastroenterology, cardiology. Simulations often involve interdisciplinary cases, which teaches an integrated approach to the patient [3].

Therapeutic simulation training actively uses objective structured clinical examinations (OSCE), where the student demonstrates not only knowledge, but also the ability to act in a practical situation, communicate with the patient, and make decisions [11].

What are the cases [15]:

### **Outpatient cases:**

These situations simulate a patient's admission to a polyclinic or family practice:

- Patient with complaints of high blood pressure → diagnosis of arterial hypertension, selection of therapy.
- Patient with chronic cough → differential diagnosis between COPD, asthma, GERD, etc.
- Patient with type 2 diabetes → treatment adjustment, lifestyle counseling, self-monitoring.

### **Emergency cases:**

Teaching to act quickly and according to protocols in life-threatening situations:

- Acute coronary syndrome (ACS): chest pain, ECG, interpretation, hospitalization.

- PE (pulmonary embolism): shortness of breath, tachycardia, saturation - modeling actions until the arrival of the resuscitation team.

- Anaphylactic shock after drug administration: first aid skills training (epinephrine, IV access, infusions).

- Hypoglycemic coma: detection, diagnosis, glucose administration, assessment of consciousness.

#### **Cases with a communication component [6].**

Imitation of live communication with patients - often with actors:

- A patient who refuses treatment or ignores an appointment.

- Explanation of examination results (e.g., HbA1c, ECG, blood tests).

Giving negative news (e.g., a diagnosis of cancer or heart failure).

- Managing a patient with depression or anxiety disorders within the framework of therapeutic practice.

#### **Multidisciplinary cases**

Situations requiring consultation or teamwork:

- Patient with multiple comorbidities: hypertension + diabetes mellitus + chronic heart failure → determining treatment priorities.

- Elderly patient with polypharmacy: analysis of medications, identification of undesirable interactions.

- Post-Covid syndrome: coordination of actions with a pulmonologist, neurologist, psychologist.

#### **OSCE stations**

(Objectively structured clinical examinations, often modeled in simulation settings):

- History taking for abdominal pain.

- Blood pressure measurement and explanation of the result.

Designing an examination plan for suspected rheumatoid arthritis.

- Physical examination skills (heart, lungs, abdomen).

In our work with students in the simulation center, we often use simulation scenarios.

Simulation scenarios are structured training situations that simulate real clinical cases for practical skills practice by physicians in conditions as close to reality as possible, but without risk to patients.

**They consist of a detailed description of the clinical case, including:**

- patient complaints, history, physical data;

- results of laboratory and instrumental examinations;

- expected actions of the simulation participant (student, doctor);

- possible complications and scenarios;

- clear learning objectives (e.g., practicing diagnosis, communication, emergency care).

How are simulation scenarios used in therapy [9]?

#### **1. Practice diagnostic and treatment algorithms**

Scenarios allow students or physicians to:

- Take a history and perform a physical examination (often on a standardized patient or mannequin).

- Interpret ECG, X-ray, test results.

- Make a diagnosis and develop a treatment plan.

**Example:**

Scenario: Patient, 43 years old, complains of shortness of breath, edema, fatigue.

Objective: Establish a diagnosis of heart failure, prescribe basic therapy.

#### **2. Development of communication skills**

In therapy, it is important not only to treat, but also to be able to convey information to the patient, explain the plan of action, and relieve anxiety.

Example:

Scenario: A young man learns about type 2 diabetes for the first time.

Objective: Provide psychological support, explain treatment, and engage in lifestyle changes.

#### **3. Emergency response training**

Therapists are the first to encounter many critical situations.

Example:

Scenario: Hypoglycemic coma in a patient on insulin therapy.

Objective: Recognize the condition, take emergency measures (IV glucose), assess consciousness, support.

#### **4. OSCE or Certification Preparation**

Simulation scenarios are part of objectively structured clinical exams.

Example:

Scenario: A patient complains of epigastric pain.

Objective: Conduct a structured interview, schedule an initial examination, and establish a preliminary diagnosis (ulcer disease).

#### **5. Training in interdisciplinary interaction**

Scenarios often include the need to call an adjacent specialist or team.

Example:

Scenario: Patient with worsening condition on the background of pneumonia, suspected sepsis.

Objective: Early detection of "red flags", coordination with the resuscitation specialist, initiation of antiseptic therapy.

**What are the components of a quality simulation scenario [11]:**

1. Clearly formulated learning objectives

2. Realistic clinical context

3. Prescribed roles of participants (student, patient, instructor)

4. Possibility of variability of results

5. Feedback format - after the simulation, a debriefing is conducted with an emphasis on strengths and weaknesses.

Simulation medicine is acquiring more and more new methods for high-quality training of students. One of the newest methods is virtual patients.

**Virtual patients are interactive computer programs that simulate clinical cases [10].**

**Application:**

- diagnosis based on history, symptoms, examination;

- selection of treatment algorithm;

- clinical thinking.

Examples of platforms:

- Body Interact — interactive simulation of clinical cases in a 3D environment;

- OpenLabyrinth — a platform for creating clinical scenarios with decision branches;
- DxR Clinician — training in clinical diagnostics through scenarios of patients with internal diseases.

Virtual anatomical simulators and physical skills – these simulators allow you to study anatomy and practice physical examination methods.

#### Applications [14]:

- listening to lung and heart sounds;
- palpation, percussion, auscultation;
- interaction with the patient in a simulated environment.

Examples:

- BodyWorks Eve — a virtual model of the human body for teaching cardiovascular and respiratory disorders;

- CAE Vimedix — a 3D simulator for ultrasound diagnostics and physical examination;

- Laerdal Virtual Patients — a platform focused on therapeutic cases.

VR/AR decision-making skills simulators – use virtual reality headsets for full immersion.

#### Applications [17]:

- training in critical situations;
- multi-stage treatment scenarios for chronic diseases;

- development of communication skills.

Examples:

- SimX — a virtual reality platform for multidisciplinary training (therapy, emergency care);

- Oxford Medical Simulation — VR simulations for decision-making in clinical situations.

Electronic simulators for ECG, X-ray, laboratory - these simulators allow you to interpret diagnostic data, which is key in therapy.

#### Applications [12]:

- training in reading ECG, blood tests, ultrasound, radiographs;

- forming a clinical diagnosis based on the data.

Examples:

- ECG Simulator by SkillStat — a simulator with over 50 types of heart rhythms;

- Radiology Masterclass — visual simulations for therapists (chest, abdomen, bone X-rays);

- Virtual Lab Simulations (Labster) — study of clinical laboratory diagnostics.

Advantages of using virtual simulators in therapy:

- Safe and repeatable learning environment.
- Ability to learn independently anywhere, anytime.

- Quick feedback.

- Inclusion of gamification elements, which increases student motivation.

#### Conclusion

Simulation training is an effective way to develop professional skills in a safe environment. In Ukraine, this approach has already proven its effectiveness in medicine. Further development of simulation technologies and methods will become an important component of the modernization of Ukrainian education and professional training of general practitioners.

#### Reference

1. Artiomenko, V.V. (2015). Efektyvnist symulyatsiynykh metodiv navchannya [Effectiveness of simulation training methods]. *Zhurnal upravlinnya zakladom okhorony zdorovya – Journal of health care facility management*, 6, 70-76 [in Ukrainian].

2. Artiomenko, V.V., Novikov, D.A., Yehorenko, O.S., & Semenchenko, S.S. (2015). Efektyvnist symulyatsiynykh metodiv navchannya [Effectiveness of simulation teaching methods]. *Upravlinnya zakladom okhorony zdorovya – Management of the health institution*, 6, 70-76 [in Ukrainian].

3. Boychuk, T.M., Gerush, I.V., Khodorovskyi, V.M., Koloskova O.K., & Marusyk, U.I. (2018). Efektyvnist symulyatsiynykh stsenariyiv v optymizatsiyi praktychnoyi pidhotovky studentiv u zakladi vyshchoyi medychnoyiosvity Ukrayiny [The effectiveness of simulation scenarios in optimizing the practical training of students in the institution of higher medical education of Ukraine]. *Medychna osvita – Medical Education*, 2, 50-55 [in Ukrainian].

4. Cheng A, Grant V, Huffman J, Burgess G, Szyld D, Robinson T, Eppich W. Coaching the Debrief: Peer Coaching to Improve Debriefing Quality in Simulation Programs. *Simul Healthc*. 2017 Oct;12(5):319-325. [PubMed: 28538446]

5. Dushyk, L.M., Mykhailychenko, V.E., & Tsivenko, O.I. (2021). Symulyatsiynе navchannya u pidhotovtsi maybutnikh likariv yak sposib rozvytku yikhnoho praktychnoho dosvidu [Simulation training in the training of future doctors as a way of developing their practical experience]. *Teoriya i praktyka upravlinnya sotsialnyimi systemamy – Theory and practice of managing social systems*, 3, 80-91 [in Ukrainian].

6. Fira, D.B. (2017). Symulyatsiynе navchannya studentiv yak odyin iz perspektyvnykh metodiv formuvannya ta vdoskonalennya profesiynykh khirurhichnykh navychok u maybutnikh likariv [Simulation training of students as one of the promising methods of formation and improvement of professional surgical skills in future doctors]. *Medychna osvita – Medical Education*, 4, 58-61 [in Ukrainian].

7. Karakuş A, Duran L, Yavuz Y et al. Computer-based simulation training in emergency medicine designed in the light of malpractice cases. *BMC Med Educ*. 2014; 14:155.

8. Kovalyova, O. (2019). Vprovadzhennia symuliatyatsiynykh tekhnolohii navchannia v medychnu osvitu [Implementation simulation technologies in medical education]. *Neperevna profesiina osvita: Teoriia i praktyka – Continuing Professional Education: Theory and Practice*, 1, 36-41. DOI 10.28925/1609-8595.2019.1.3641 [in Ukrainian].

9. Korda, M.M., Shulgai, A.G., Zaporozhan, S.Y., & Kritsak, M.Yu. (2016). Symulyatsiynе navchannya u medytsyni – skladova chastyna u protsesi pidhotovky likaryaspetsialista [Simulation training in medicine is a component in the process of training a specialist doctor]. *Medychna osvita – Medical Education*, 4, 17-20 [in Ukrainian].

10. Kozlovska, I.M., Kolotylo, O.B., & Kulachek, Y.V. (2022). Perevahy symulyatsiynoho navchannya u

vidpratsyuvanni praktychnykh navychok i manipulyatsiy maybutnikh likariv [Advantages of simulation training in practicing practical skills and manipulations of future doctors]. Bukovynskyi medychnyy visnyk – Bukovyna medical bulletin, 2, 81-85 [in Ukrainian].

11. Malanchyn I.M., Malanchuk, L.M., Martyniuk, V.M., & Lymar, L.Ye. (2019). Implementatsiya symulyatsiynoho navchannya v obyektivnyy strukturovanyy klinichnyy ispyt dlya studentiv medychnoho fakultetu na kafedri akusherstva ta hinekolohiyi [Implementation of simulation training in an objective structured clinical exam for students of the Faculty of Medicine at the Department of Obstetrics and Gynecology]. Medychna osvita – Medical Education, 4, 93-97 [in Ukrainian].

12. Oriot, D., Alinier, G.(2018). Pocket book for simulation debriefing in healthcare Gewerbestrasse: Springer International Publishing. 2018:10;978-3.

13. Ostafiichuk, S.O. (2021). Formuvannya komunikativnykh navychok u studenta-medyka [Formation of communicative skills in a medical student]. Art of Medicine, 2,155-159 [in Ukrainian].

14. Salik I, Paige JT. Debriefing the Interprofessional Team in Medical Simulation. 2023 Apr 17. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.

15. Tutchenko, M.I., & Susak, Y.M. (2013). Symulyatsiyni tekhnolohiyi v navchanni studentiv-medykiv praktychnym navychkam [Simulation technologies in teaching practical skills of medical students]. Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny – Actual problems of modern medicine, 13(41), 326 [in Ukrainian].

16. Zakon Ukrainy Pro vyshchu osvitu vid 01.07.2014 r. № 1556-VII [The Law of Ukraine On Higher Education dated 01.07.2014 No. 1556-VII]. Retrieved from: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1556-18> [in Ukrainian].

17. Zhang Y, Zhou M, Kong N, Li X, Zhou X. Evaluation of Emergency Response Capacity of Urban Pluvial Flooding Public Service Based on Scenario Simulation. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 9; 19(24):16542. doi: 10.3390/ijerph192416542.

**Гулюк С.А.,**

кандидат медичних наук,

Одеський національний медичний університет, Валіховський провулок, 2, м.

Одеса, Україна, індекс 65082

**Шнайдер С.А.,**

доктор медичних наук, професор,

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

**Деньга О.В.,**

доктор медичних наук, професор

Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», вул. Рішельєвська, 11, м. Одеса, Україна, індекс 65026

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15853488>

## АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ НА РІВЕНЬ ПЕЧІНКОВИХ МАРКЕРІВ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ ТА ДИСБІОЗУ

**Guliuk S.A.,**

Candidate of Medical Sciences,

Odesa National Medical University, 2 Valikhovsky lane, Odesa, Ukraine,

postal code 65082

**Shnaider S.A.,**

Doctor of Medical Sciences, Professor;

State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

**Dienha O.V.**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine", 11 Rishelievskaya street, Odesa, Ukraine, postal code 65026

## ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS MEASURES ON THE LEVEL OF LIVER MARKERS IN RAT BLOOD SERUM IN THE BACKGROUND OF MODELING IMMUNODEFICIENCY AND DYSBIOSIS

### Анотація

Імунодефіцитні стани та дисбіоз кишечника призводять до системних порушень гомеостазу, що супроводжуються розвитком запалення, оксидативного стресу та ушкодженням органів, зокрема печінки. Для таких умов характерне підвищення маркерів ураження печінки – рівня загального білірубіну та активності трансаміназ (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази) – у сироватці крові, що відображає цитолітичні та холестатичні процеси в печінці

**Мета дослідження.** Оцінити вплив лікувально-профілактичного комплексу препаратів з антиоксидантною, імуностимулювальною, ранозагоювальною та протизапальною дією на показники печінкових маркерів (загальний білірубін, АлАТ, АсАТ) у сироватці крові щурів за умов експериментального імунодефіциту та дисбіозу кишечника.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 30 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar, розподілених на 3 групи: інтактну ( $n = 10$ ), групу з моделюванням імунодефіциту та дисбіозу ( $n = 10$ ) та групу з поєднаною патологією, якій протягом 30 днів вводили лікувально-профілактичний комплекс ( $n = 10$ ). Імунодефіцит моделювали циклофосфаном (50 мг/кг, дві внутрішньом'язові ін'єкції з інтервалом 2 доби), дисбіоз – додаванням до питної води антибіотика лінкоміцину (70 мг/кг) протягом 5 днів. Через 7 днів після індукції патології розпочинали пероральне введення комплексу препаратів (антоксидантного, імуностимулюючого, протизапального та репаративного типу дії) протягом 30 днів. У сироватці крові визначали концентрацію загального білірубіну та активність АлАТ і АсАТ загальноприйнятими біохімічними методами. Статистичну обробку результатів проводили з використанням  $t$ -критерію Стьюдента; різницю вважали достовірною при  $p < 0,01$ .

**Результати дослідження.** В групі щурів з імунодефіцитом і дисбіозом відзначено статистично значуще підвищення рівня загального білірубіну у 3,1 раза, активності АлАТ – у 3,0 раза та АсАТ – у 2,7 раза порівняно з інтактними тваринами. Це свідчить про розвиток вираженого ушкодження печінки (гепатоцитолізу і холестази) за умов поєднаної патології. Застосування комплексу препаратів протягом 30 днів призвело до суттєвого зниження рівня печінкових маркерів у сироватці: концентрація білірубіну зменшилася на 58,1 %, активність АлАТ – на 51,8% та АсАТ – на 53,8 % відносно нелікованих тварин. Показники

комплексної терапії наблизилися до рівня інтактної групи, що демонструє виражені гепатопротекторні властивості запропонованого комплексу.

**Висновки.** Розроблений лікувально-профілактичний комплекс ефективно гальмує цитолітично-запальні та холестатичні порушення в печінці за умов експериментального імунodefіциту й дисбіозу, що підтверджує доцільність його подальшого вивчення як засобу для корекції оксидативно-запальних уражень печінки при поєднаній патології.

#### **Abstract**

*Immunodeficiency states and intestinal dysbiosis lead to systemic disturbances of homeostasis accompanied by inflammation, oxidative stress, and organ damage, particularly to the liver. These conditions are characterized by increased circulating indicators of hepatic injury—total bilirubin concentration and the activities of transaminases (alanine aminotransferase, ALT; aspartate aminotransferase, AST)—which reflect cytolytic and cholestatic processes in the liver.*

*The purpose of the study* to evaluate the impact of a therapeutic-prophylactic drug complex with antioxidant, immunostimulatory, wound-healing, and anti-inflammatory properties on hepatic markers (total bilirubin, ALT, AST) in rat serum under experimental immunodeficiency and intestinal dysbiosis.

*Materials and methods.* Thirty adult male Wistar rats were allocated to three groups ( $n = 10$  each): an intact control; a pathology group with induced immunodeficiency and dysbiosis; and a pathology + treatment group that received the therapeutic-prophylactic complex for 30 days. Immunodeficiency was induced with cyclophosphamide (50 mg/kg; two intramuscular injections 48 h apart), while dysbiosis was produced by adding lincomycin (70 mg/kg) to the drinking water for five days. Seven days after pathology induction, oral administration of the drug complex (antioxidant, immunostimulatory, anti-inflammatory, and reparative components) was initiated and continued for 30 days. Total bilirubin concentration and ALT/AST activities were measured in serum using standard biochemical methods. Data were analyzed with Student's *t*-test; differences were considered significant at  $p < 0.01$ .

*Research results.* In the immunodeficiency + dysbiosis group, total bilirubin increased 3.1-fold, ALT activity 3.0-fold, and AST activity 2.7-fold versus intact animals, indicating pronounced hepatocellular injury (cytolysis and cholestasis). Thirty-day treatment with the drug complex significantly lowered these markers: total bilirubin decreased by 58.1 %, ALT by 51.8 %, and AST by 53.8 % relative to untreated pathological rats. The treated values approached those of the intact group, demonstrating marked hepatoprotective effects of the complex.

*Conclusions.* The therapeutic-prophylactic complex effectively attenuates cytolytic-inflammatory and cholestatic disturbances in the liver under experimental immunodeficiency and dysbiosis, supporting its further investigation as a corrective agent for oxidative-inflammatory hepatic injury in combined pathology.

**Ключові слова:** імунodefіцит, дисбіоз, сироватка крові, експеримент, щури.

**Key words:** immunodeficiency, dysbiosis, blood serum, experiment, rats.

Із літературних джерел відомо, що застосування протипухлинної хіміотерапії викликає побічні реакції, що пов'язані із токсичною дією цитостатичних препаратів на клітини людського організму, що активно оновлюються. Майже усі протипухлинні препарати чинять суттєву гематологічну токсичність [1-3]. Імунна недостатність і порушення балансу кишкової мікрофлори (дисбіоз) – тісно пов'язані стани, що спричиняють виражені системні розлади гомеостазу в організмі. Імунodefіцит, обумовлений захворюванням або імуносупресивною терапією, послаблює захисні механізми та підвищує вразливість до інфекцій, нерідко супроводжуючись розвитком запальних ускладнень. Більш того, цитостатичні хіміопрепарати (наприклад, циклофосфамід) можуть одночасно пригнічувати імунну систему та ушкоджувати слизові оболонки, порушуючи стан кишечного бар'єру і склад його мікробіоти [4]. Дисбіоз – патологічна зміна складу кишкової мікрофлори – нині розглядають як важливий фактор у виникненні цілої низки захворювань. Зокрема, зміни мікробіоти асоціюються з алергічними та аутоімунними розладами, а також зі зростанням поширеності хронічних неінфекційних хвороб (метаболічного синдрому, серцево-судинної патології, ожиріння). Накопичуються дані, що

дисбіоз не лише сприяє виникненню і прогресуванню таких захворювань, але й може знижувати ефективність терапії. Частою причиною зсуву мікробного балансу є антибактеріальні препарати: антибіотики широкого спектра дії різко зменшують різноманіття та кількість корисних мікроорганізмів у кишечнику, порушуючи мікробний гомеостаз. Така антибіотико-індукована дисбіоза призводить до системного запалення, підвищення проникності кишкового бар'єру («leaky gut») та інших порушень і пов'язана з довгостроковим ризиком розвитку хронічних захворювань [5, 6].

На тлі імунodefіциту та дисбіозу в організмі розвиваються оксидативний стрес і запальна реакція, зумовлені надлишковим утворенням активних форм кисню та прозапальних медіаторів. Ці процеси призводять до ушкодження біомолекул і клітинних структур різних органів. Зокрема, активація перекисного окиснення ліпідів спричиняє накопичення кінцевих токсичних продуктів, таких як малоновий діальдегід (МДА) – загально визнаного маркера оксидативного стресу. Підвищення рівня МДА в крові свідчить про інтенсивне ушкодження клітин вільними радикалами і є показником ендогенної інтоксикації. Іншим показником запально-деструктивних процесів є нейтрофільна еластаза –

протеолітичний фермент, що вивільняється активованими нейтрофілами; надмірне накопичення еластази відображає високу інтенсивність нейтрофільного запалення та спричиняє пошкодження сполучної тканини, а активність цього ферменту корелює з важкістю перебігу ряду запальних станів. В умовах оксидативного стресу й системного запалення еластаза та інші протеази роблять вагомий внесок у тканинну деструкцію, посилюючи ушкодження органів. Окрім генералізованого запалення, імуносупресивні стани та особливо застосування цитостатиків негативно впливають на печінку та жовчовідну систему. Ушкодження гепатоцитів і порушення відтоку жовчі призводять до холестази – накопичення жовчних кислот і токсичних метаболітів у печінці. Біохімічним маркером холестази є зростання активності ферменту лужної фосфатази (ЛФ) в сироватці крові: підвищення рівня ЛФ спостерігається більш ніж у 90% пацієнтів з обструкцією жовчних шляхів або іншими холестатичними ураженнями печінки. В онкологічній клініці відомо, що хімотерапевтичні агенти нерідко викликають саме холестатичний тип гепатотоксичності – у таких хворих під час системної поліхіміотерапії відзначають стійке підвищення ЛФ та білірубину. В експериментальних тварин імуносупресор циклофосфамід також здатний ушкоджувати печінку: встановлено, що введення циклофосфану спричиняє оксидативний стрес у гепатоцитах, підвищує рівень МДА та активність трансаміназ і ЛФ, а зниження цих показників під впливом гепатопротекторів супроводжується покращенням функції печінки [7, 8]. Аланінамінотрансфераза (АлАТ) та аспаргатамінотрансфераза (АсАТ) належать до найбільш чутливих індикаторів ушкодження печінки; ці ферменти каталізують реакції трансамінування, необхідні для синтезу окремих амінокислот, і в нормі містяться всередині клітин печінки (частково й інших тканин). Підвищення рівня АлАТ і АсАТ у крові відображає патологічні зміни та цитоліз клітин печінки. АлАТ є цитозольним ферментом, що найбільш специфічно вказує на некроз гепатоцитів, тому навіть мінімальне збільшення його активності сигналізує про ушкодження печінки. Зростання концентрації загального білірубину в крові, своєю чергою, свідчить про порушення пігментного обміну внаслідок ураження гепатоцитів або розвитку гемолітичних та холестатичних явищ.

Враховуючи тісний взаємозв'язок імунної системи, мікробіоти кишечника та печінки, перспективним напрямком є створення комплексних засобів для одночасної корекції порушень, спричинених імунodefіцитом і дисбіозом. Попередні дослідження показали, що введення імуностимулювальних і антиоксидантних препаратів може суттєво послабити негативні ефекти циклофосфану: зокрема, встановлено, що застосування природних полісахаридів і біоактивних пептидів у моделях імунodefіциту приводило до відновлення морфофункціонального стану імунних органів, зниження рівня прозапальних цитокінів, нормалізації показників оксидативного стресу та цілісності кишечного

бар'єру [7-9]. Отже, поєднання кількох фармакологічних компонентів з різними механізмами дії може забезпечити синергійний терапевтичний ефект у разі множинних патологічних зрушень.

**Метою** даного дослідження була оцінка впливу лікувального комплексу препаратів на рівень печінкових маркерів в сироватці крові щурів на тлі моделювання імунodefіциту та дисбіозу.

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні дослідження були проведені на 30-ти статевозрілих самцях щурів лінії Wistar стадного розведення, чотирьох місячного віку із середньою масою тіла  $280 \pm 10$  г. Досліджуваних щурів утримували у звичайних умовах віварію – при природному 12 годинному освітленні та із вільним доступом до води й їжі. В ході проведення досліджень у віварії були дотримані мікрокліматичні умови навколишнього середовища – температура повітря складала у середньому – (19-22°C), а вологість – (55-75 %). Також, у віварії проводились регулярні щоденні, щотижневі й генеральні прибирання. Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепнолицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного Комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [10,11].

Тварин розподілили на 3 групи наступним чином:

- 1 – інтактна,  $n=10$ ;
- 2 – моделювання імунodefіциту та дисбіозу (сукупна патологія),  $n=10$ ;
- 3 – сукупна патологія + комплекс препаратів,  $n=10$ .

Тварини інтактно́ї групи отримували збалансований корм, який повністю покривав добові потреби в поживних речовинах, вітамінах, мінералах та мікроелементах, а також незаражену і фільтровану за допомогою зворотного осмосу воду при вільному доступі. Щурам інтактно́ї групи вводили внутрішньом'язово 0,9 % стерильний фізіологічний розчин у такому об'ємі, як щурам дослідних груп.

Тривалість експерименту склала 37 діб. Моделювання імунodefіциту та дисбіозу проводили по методу А.П. Левицького, (2016р): модель імунodefіциту – циклофосфан (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) щурам вводили внутрішньом'язово в дозі 50 мг/кг по дві ін'єкції розчину з інтервалом 2 доби, перед застосуванням препарат у флаконі 0,2 г. розводили у 10 мл стерильного 0,9 % розчину NaCl; модель дисбіозу – щурам із питною водою давали антибіотик лінкоміцин (АТ Фармфірма «Дарниця», Україна) у дозі 70 мг/кг живої ваги упродовж 5 діб, який пригнічує зростання пробіотичної мікрофлори: біфідумбактерій та лактобацил. Розрахунок дози

лінкоміцину проводили із урахуванням обсягу води що випивається та живої маси тварин. [12].

Через 7 діб після моделювання патології вводили лікувально-профілактичний комплекс упродовж 30 діб. Комплекс включав препарати з антиоксидантною, імуностимулювальною, ранозагоювальною та протизапальною дією. По закінченню експерименту у щурів із хвостової вени за стандартами операційних процедур лабораторії робили мазок крові та проводили забір крові одноразовими капілярними пробірниками для визначення гематологічних показників. Забір крові та проведення евтаназії у щурів усіх дослідних груп здійснювали після попередньої 24-годинної депривації їжі, при вільному доступі до води. Евтаназію тваринам здійснювали під тіопенталовим наркозом, який вводили внутрішньочеревно у дозі 40 мг/кг.

У сироватці крові щурів визначали за загальноприйнятими методиками печінкові

маркери: концентрацію загального білірубину та активність ферментів – аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ) [13].

При статистичній обробці отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,01$  [14].

**Результати та їх обговорення.** Інформаційно цінним у наших дослідженнях було визначення у сироватці крові щурів «печінкових» маркерів – концентрації загального білірубину, активності ферментів АсАТ та АлАТ на тлі поєднаної патології імунodefіциту та дисбіозу дані яких узагальнені в таблиці.

Таблиця

**Вплив ЛПК на рівень «печінкових» маркерів в сироватці крові щурів за умов сукупної патології дисбіозу та імунodefіциту,  $M \pm m$**

Показники Групи	Концентрація загального білірубину, мкмоль/л	Активність АлАТ, мккат/л	Активність АсАТ, мккат/л
1. Інтактна група, n=10	4,0±0,03	0,37±0,03	0,52±0,04
2. Сукупна патологія, n=10	12,4±1,10 p<0,001	1,12±0,10 p<0,001	1,45±0,11 p<0,001
3. Сукупна патологія +комплекс препаратів, n=10	5,2±0,5 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,54±0,03 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	0,67±0,04 p<0,02 p <sub>1</sub> <0,001

Примітка: p - достовірність відмінностей до показника в інтактній групі;  
p<sub>1</sub> - достовірність відмінностей до показника в групі «сукупна патологія».

Відомо, що активність ферментів печінки відзеркалює інтенсивність процесів в тканинах організму. Так, амінотрансферази (аланін-амінотрансфераза та аспарат-амінотрансфераза) у організмі каталізують процеси трансамінування, забезпечуючи при цьому синтез окремих амінокислот. Фермент АлАТ – це показник цитолізу який є найбільш чутливим показником мінімального ураження печінки. Підвищення активності амінотрансфераз в сироватці крові відображає патологічні зміни й пошкодження клітин печінки. При онкологічній патології пошкодження печінки може бути побічним ефектом застосування деяких хіміотерапевтичних препаратів.

Аналіз наших експериментальних досліджень свідчить про вірогідне зростання у сироватці крові щурів за умов імунodefіциту та дисбіозу загального білірубину у 3,1 рази ( $p < 0,001$ ), АлАТ у 3,0 рази ( $p < 0,001$ ) та АсАТ у 2,7 рази ( $p < 0,001$ ) по відношенню до цифрових даних контрольної групи. Істотне збільшення загального білірубину та активності трансаміназ на тлі застосування цитостатика циклофосфана та антибіотика лінкоміцину свідчить про пошкодження клітин печінки та розвитку гепатиту.

Регулярне пероральне введення композиції препаратів на фоні імунodefіциту та дисбіозу покращувало показники печінкових маркерів у щурів 3-ої групи. Так, фіксували зниження «печінкових» маркерів у сироватці крові тварин 3-ої групи: концентрації загального білірубину – у 2,3 рази ( $p_1 < 0,001$ ), активність АлАТ – у 2,1 рази ( $p_1 < 0,001$ ) та активність АсАТ – у 2,2 рази ( $p_1 < 0,001$ ) відносно показників 2-ої групи (сукупна патологія).

Отже, одержані результати дослідження активності трансаміназ та загального білірубину у сироватці крові щурів підтверджують гепатопротекторну ефективність препаратів лікувального комплексу за умов імунodefіциту та дисбіозу.

**Висновки:**

1. Моделювання імунodefіциту та дисбіозу у щурів зумовило різке підвищення в сироватці крові показників ушкодження печінки. Зокрема, концентрація загального білірубину зросла приблизно у 3,1 рази, активність АлАТ – у 3,0 рази, а АсАТ – у 2,7 рази ( $p < 0,001$ ) відносно інтактних тварин, що свідчить про значне ушкодження гепатоцитів і розвиток гепатопатології на тлі поєднаної патології. Одночасно ці зміни відображають інтенсивний цитолітичний процес у печінці та ендогенну інтоксикацію організму.

2. Застосування протягом 30 діб лікувально-профілактичного комплексу препаратів сприяло достовірному зменшенню проявів цитолізу та покращенню функціонального стану печінки. В групі тварин, що отримували комплекс, активність АЛАТ знизилася на 51,8%, а АсАТ – на 53,8% ( $p_1 < 0,001$ ) відносно відповідних показників нелікованих щурів, що демонструє гепатопротекторний та протизапальний ефект даного комплексу. Рівень загального білірубину зменшився на 58,1% ( $p_1 < 0,001$ ) у порівнянні з тваринами без лікування, наближаючись до показників інтактної групи, – це вказує на профілактику розвитку холестазу та відновлення пігментної функції печінки.

#### Література:

1. Barder EG. Dynamics of haematological parameters in rats under the influence of the cytotoxic drug oxaliplatin and the cytoprotector “Lioliv” [in Ukrainian]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2018;3(1):14-18.
2. Kachur OI, Fira LS, Lykhatskyi PG. Endogenous intoxication in rats with experimental carcinogenesis after administration of a cytostatic agent against the background of sorption therapy [in Ukrainian]. *Med Klin Khim*. 2020;22(2):39-46.
3. Prokopchuk OV, Hospodarskyi IYa. Influence of combined therapy on the progression of liver fibrosis in patients after polychemotherapy [in Ukrainian]. *Zdobutky Klin Eksper Med*. 2023;(2):124-131.
4. Wei L., Wen X.-S., Xian C.J., et al. Chemotherapy-induced intestinal microbiota dysbiosis impairs mucosal homeostasis by modulating toll-like receptor signaling pathways. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9474
5. Song Q., Zhang X. The role of gut–liver axis in gut microbiome dysbiosis associated NAFLD and NAFLD-HCC. *Biomedicines*. 2022;10(3):524.
6. Guo W., Zhou X., Li X., et al. Depletion of gut microbiota impairs gut barrier function and antiviral

immune defense in the liver. *Front Immunol*. 2021;12:636803.

7. Alruhaimi R.S. Protective effect of arbutin against cyclophosphamide-induced oxidative stress, inflammation, and hepatotoxicity via Nrf2/HO-1 pathway in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023;30(26):68101-68110.

8. Mansour D.F., Saleh D.O., Mostafa R.E. Genistein ameliorates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by modulation of oxidative stress and inflammatory mediators. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(7):836-843.

9. Liu W., Yan R., Zhang L. Dendrobium sonia polysaccharide regulates immunity and restores the dysbiosis of the gut microbiota in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Chin J Nat Med*. 2019;17(8):600-607.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg. Council of Europe, 1986;123:51.

11. Наказ України «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» // Міністерство освіти і науки України. – 2012. – № 249.

12. Экспериментальные методы воспроизведения иммунодефицитных состояний/ Левицкий А.П., Макаренко О.А., Томилина Т.В. и др. // Методические рекомендации, Одесса 2016, - издательство КП «Одеська міська друкарня» –19 с.

13. Горячковський О.М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці: [довідковий посібник] / О. М. Горячковський. – вид. 3-е вип. и доп. – Одеса: Екологія, 2005. – 616 с.

14. Рогач І. М., Керецман А. О., Сіткар А. Д. Правильно вибраний метод статистичного аналізу – шлях до якісної інтерпретації даних медичних досліджень. *Науковий вісник Ужгородського університету*. 2017. Вип. 2. С. 124-28.

# PSYCHOLOGICAL SCIENCES

*Світлана Крупик*

*магістрантка факультету педагогіки і психології*

*Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка*

*Ольга Кізь*

*кандидатка психологічних наук,*

*доцентка кафедри психології*

*Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка*

## ТЕОРЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ ПСИХОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ, МЕХАНІЗМІВ ТА ФАКТОРІВ РОЗВИТКУ КРИТИЧНОГО МИСЛЕННЯ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ

*Svitlana Krupyk*

*Olha Kiz*

## THEORETICAL ANALYSIS OF PSYCHOLOGICAL FEATURES, MECHANISMS AND FACTORS OF CRITICAL THINKING DEVELOPMENT IN PRIMARY SCHOOL CHILDREN

### *Анотація*

*Стаття присвячена теоретичному вивченню психологічних особливостей, механізмів та соціально-психологічних факторів розвитку критичного мислення у молодших школярів у контексті аналізу наукових джерел зарубіжних і українських науковців.*

### *Abstract*

*The article is devoted to the theoretical study of psychological features, mechanisms and socio-psychological factors of critical thinking development in primary school students in the context of analyzing scientific sources of foreign and Ukrainian scholars.*

*Ключові слова: мислення, критичне мислення, молодші школярі, психологічні особливості.*

*Keywords: thinking, critical thinking, primary school students, psychological features.*

У Концепції Нової української школи, критичне мислення, здатність логічно обґрунтовувати позицію, вирішувати проблеми, оцінювати ризики та приймати рішення, конструктивно керувати емоціями, – є наскрізними уміннями, а разом із ключовими компетентностями створюють так звану «кванту», яка є основою для успішної самореалізації учня – особистості, громадянина і фахівця [6, с. 12]. Актуальність дослідження засад розвитку критичного мислення молодших школярів визначається загальною тенденцією реформування сучасної освіти з метою створення оптимального освітнього простору, в якому учень позбувається ролі об'єкта формуючих впливів і займає суб'єкт-суб'єктну позицію. Пріоритетність розвитку критичного мислення підкреслюється інтенсивністю соціальних змін, які спонукають особистість здійснювати складні поліфункціональні види життєдіяльності, ефективно розв'язувати різні навчальні завдання та життєві проблеми, значну частину яких передбачити неможливо.

Розвиток критичного мислення у молодших школярів в умовах сьогодення є важливим завданням системи освіти, позаяк це суголосно завданням формувати незалежну, вільну, спроможну самостійно осмислювати явища суспільного буття, відстоювати власну думку й приймати обґрунтовані рішення особистість.

Розглядаючи дане питання у контексті психології мислення, зазначимо, що критичність розгля-

дається як одна з властивостей розуму і визначається як усвідомлений контроль за ходом інтелектуальної діяльності людини, що виявляється в здатності людини строго і об'єктивно оцінювати свої і чужі думки, піддавати їх сумніву і перевірці, виявляти у них цінне і помилкове. Це уміння знаходити недоліки у власному розумовому процесі чи адекватно реагувати на критику свого мислення. Науковці виокремлюють індивідуальні особливості мислення: критичність, швидкість, гнучкість, самостійність, розсудливість, винахідливість, глибина думки, широта, дотепність, кмітливість, цілеспрямованість, інтуїтивність, послідовність [8].

Дослідження критичного мислення в його сучасному розумінні почали розгортатися у другій половині ХХ століття переважно англійськими вченими, які у своїх роботах досліджували цей феномен з різною метою та з різних боків, проте кожен дотримувався думки, що критичний тип мислення передбачає логічну перевірку інформації, її незалежну оцінку, спираючись на факти всупереч емоціям, доведення своєї думки з метою використання нових знань та навичок у практичній діяльності. Вважається, що це поняття в розумінні мислення вищого рівня введено Б. Блумом у методичній літературі в 1956 році, а соціально-філософський аспект використання терміну «критичне мислення» запропонував у 1970 році Ю. Габермас, представник Франкфуртської школи критичної соціальної теорії.

За визначенням Джуді А. Браус та Девіда Вуда, критичне мислення дорівнює розумному рефлексивному мисленню, сфокусованому на пошуку того, чому вірити та як діяти. Це процес пошуку здорового глузду, спрямований на об'єктивність та логічність з огляду на свою точку зору, водночас здатності відмовлятися від власних упереджень та урахування думок оточуючих [14].

Один із засновників Інституту критичного мислення США, професор Колумбійського університету М. Ліпман зазначає, що методика формування критичного мислення є цілісною системою взаємодії засобів і прийомів, які сприяють формуванню самостійного, наукового мислення, що дозволяє особистості формулювати надійні, вірогідні судження, приймати зважені, ретельно обмірковані та незалежні рішення [за 12, с. 26].

Розгорнуте формулювання критичного мислення запропоновано Американською філософською асоціацією (APA-Delphi): «Критичне мислення – це цілеспрямоване, саморегулююче судження, яке завершується інтерпретацією, аналізом, оцінкою і інтерактивністю, також як пояснення очевидних, концептуальних, методологічних, або контекстних міркувань, на яких ґрунтується це судження». Зазначають ряд особистісних характеристик, які притаманні людині з розвинутим критичним мисленням: «Ідеальне критичне мислення людини зазвичай пов'язане з допитливістю, хорошою обізнаністю, причиною довіри, неупередженістю, гнучкістю, справедливістю в оцінці, чесністю в зіткненні з особистими упередженнями, розсудливістю в судженнях, бажанням прояснювати проблеми і складні питання, ретельністю в пошуку потрібної інформації, розумністю у виборі критеріїв, постійністю в пошуку результатів, які є настільки ж точними, як використані першоджерела. Ця комбінація, що зв'язує розвиток вміння критичного мислення з розумінням основ раціонального і демократичного суспільства» [14].

У «Психологічній енциклопедії» О. Степанова критичність мислення розглядається як одна із його можливих індивідуальних особливостей мислення: «людина з критичним мисленням суворо оцінює свої і чужі думки, виявляє в них недоліки і сильні сторони, не приймає за істину здогадки, а піддає їх аналізу і перевірці» [8, с. 201].

Як наголошують Г. Терещук та Н. Лупак, «критичне мислення необхідно цілеспрямовано розвивати у процесі навчальної діяльності, враховуючи індивідуальний і колективний ментальний досвід суб'єктів взаємодії, когнітивно-комунікативні можливості освітнього середовища. <...> ментальна модель мислення особистості, яка співвідносна з усіма ключовими характеристиками рідної мови, репрезентує знання про світ загалом, а також відображає стани свідомості і специфічні механізми мислення людини» [9, с. 6].

О. Гузар і М. Ліоненко вказують на те, що «ідеї розвитку критичного мислення, які сприяють розвитку пізнавальної активності й самостійності мислення особистості, принципово відрізняються від

репродуктивного стилю навчання, а вміння самостійно поповнювати і застосовувати знання у різноманітних ситуаціях вважаються пріоритетними» [2, с. 76].

Розвиток критичного мислення у молодших школярів є важливою складовою їхнього психічного розвитку та організації освітнього процесу у початковій ланці освіти. Критичне мислення визначається як здатність аналізувати і оцінювати інформацію, робити обґрунтовані висновки та приймати обґрунтовані рішення. У молодшому шкільному віці діти починають розвивати цю здатність, особливо в контексті вивчення різних предметів та спілкування з однолітками та дорослими.

У Державному стандарті початкової освіти вказано, що «спільними для всіх ключових компетентностей є такі вміння, як читання з розумінням, уміння висловлювати власну думку усно і письмово, критичне та системне мислення, творчість, ініціативність, здатність логічно обґрунтовувати позицію, вміння конструктивно керувати емоціями, оцінювати ризики, приймати рішення, розв'язувати проблеми, співпрацювати з іншими особами» [4]. Тому формування критичного мислення у школярів є одним з головних завдань сучасної освіти.

Однією з основних передумов розвитку критичного мислення є стимулювання дітей пізнавати оточуючий світ через аналіз та обговорення інформації. Це може бути досягнуто через постановку запитань, вирішення проблемних ситуацій та аналіз власного досвіду. Важливо, щоб діти навчилися розрізняти факти від припущень та вміли застосовувати логічні аргументи в обговореннях. Також важливою складовою є розвиток умінь висловлювати власні думки та переконання. Діти повинні вміти аргументувати свої погляди, виходячи з логічних доказів та аналізу інформації. Це допоможе їм стати більш самостійними у прийнятті рішень та розвинути навички аналізу та критичного мислення.

Мислення дітей – це важливий аспект їхнього когнітивного розвитку, який зазнає значних змін на різних вікових етапах. Розвиток мислення у дітей проходить через кілька стадій, кожна з яких характеризується своїми особливостями і можливостями.

На першому етапі, який називається сенсорно-моторною стадією, мислення дітей тісно пов'язане з їхніми сенсорними відчуттями та моторними діями. Діти досліджують світ через рухи та маніпуляції з об'єктами. Вони поступово починають розуміти причинно-наслідкові зв'язки і розвивають основи логічного мислення.

У віці від двох до семи років діти переходять на передопераційну стадію мислення. Вони починають використовувати символи та мову для відображення об'єктів і подій. На цьому етапі діти часто використовують егоцентричне мислення, що означає, що вони сприймають світ з власної точки зору і їм важко зрозуміти інші перспективи. Однак, вони починають розвивати здатність до уяви та гри, що є важливою складовою творчого мислення.

У віці від семи до одинадцяти років діти переходять на конкретно-операційну стадію. На цьому етапі вони набувають здатності до логічного мислення щодо конкретних об'єктів і подій. Діти починають розуміти принципи збереження кількості, об'єму і маси, можуть класифікувати об'єкти за різними ознаками і розуміють поняття часу і простору. Їх мислення стає більш організованим і систематичним.

На формально-операційній стадії, яка розпочинається приблизно в одинадцять років, діти розвивають здатності до абстрактного мислення. Вони можуть мислити гіпотетично, розуміти абстрактні поняття і вирішувати складні проблеми, використовуючи логічні операції. Цей етап характеризується здатністю до критичного мислення і аналізу складних ідей.

На розвиток мислення у дітей впливають різні фактори: біологічні, соціальні, освітні тощо. Біологічні фактори включають генетичну схильність і нейропсихологічний розвиток. Соціальні фактори охоплюють взаємодію з батьками, вихователями, вчителями, однолітками, а також культурне середовище. Освітні фактори включають навчальні програми і методи навчання, що стимулюють пізнавальну активність дітей.

Для розвитку мислення у дітей важливо забезпечити їм різноманітні можливості для навчання і дослідження. Ігри, що стимулюють уяву і логічне мислення, навчальні завдання, що потребують розв'язання, а також читання і обговорення книг сприяють розвитку мислення. Окрім того, важливо заохочувати дітей до запитань, експериментів і критичного аналізу інформації.

Відтак, мислення дітей є складним і багатограничним процесом, який розвивається поступово і під впливом різних факторів. Створення сприятливих умов для його розвитку сприяє формуванню креативних, критично мислячих і компетентних особистостей [11, с. 83].

Мислення молодших школярів, тобто дітей у віці від 6 до 10 років, характеризується значними змінами та прогресом у порівнянні з дошкільним періодом. У цей час діти переходять від наочно-образного мислення до більш структурованого і логічного, що дозволяє їм краще засвоювати навчальний матеріал та вирішувати складніші завдання.

Із початком навчання мислення стає у центрі психічного розвитку дитини і головним в системі інших психічних функцій, які під його впливом набувають усвідомленого та довольного характеру, інтелектуалізуються. Мислення молодших школярів перебуває на переломному етапі розвитку. У даний період здійснюється перехід від наочно-образного мислення до словесно-логічного, понятійного, що дає розумовій діяльності учня двоїстий характер: конкретне мислення, що пов'язане з реальною дійсністю та безпосереднім спостереженням, вже підпорядковується логічним принципам, але формальнологічні, абстрактні міркування дітям все ще недоступні.

Молодші школярі активно розвивають навички логічного мислення. Вони починають розуміти принципи причинно-наслідкових зв'язків, класифікації та узагальнення. На цьому етапі діти здатні оперувати конкретними об'єктами та їхніми властивостями, але їм ще важко працювати з абстрактними поняттями. До прикладу, вони можуть класифікувати предмети за кольором, формою або розміром, але їм може бути складно зрозуміти складніші абстрактні концепції.

Р. Утніч встановив, що «освітній процес має велике значення для розвитку мислення молодших школярів. Уроки в школі допомагають дітям розвивати навички аналізу, синтезу та узагальнення інформації. Вчителі використовують різні методи навчання, такі як ігри, завдання, вправи на логіку та групові проєкти, щоб стимулювати мисленнєву активність учнів. Важливо також створювати умови для самостійного мислення та дослідження, щоб діти могли вільно виражати власні думки і знаходити розв'язки задач» [13, с.155].

Аналіз психолого-педагогічної літератури дає підстави виокремити такі функції критичного мислення:

1. Регулятивна функція – вміння обдумано діяти і регулювати свої дії відповідно до об'єктивних умов; здійснюється перехід від попереднього рішення задачі або проблеми до остаточного рішення.

2. Оцінкова функція – оцінка своїх і чужих думок і дій.

3. Функція ініціації проявляється при виявленні і виправленні пізнавального протиріччя. У суперечливих даних розв'язуваної проблеми знайти потрібні дані і з їх допомогою вирішити проблему.

4. Стимулююча функція – критичне мислення стимулюється потребою в нових знаннях, уміннях, а також висуненням нових гіпотез, інтересом до самостійних досліджень, способів вирішення задач.

5. Коригувальна функція – раціональний відбір необхідного матеріалу, пошуку інформації. Молодший школяр також коригує свою діяльність за допомогою вчителя: його усвідомлене ставлення до підсумків повинно стати стимулом до майбутньої діяльності.

6. Прогнозуюча функція – орієнтування на майбутнє, на перспективи. Молодший школяр, який здатний заздалегідь передбачати хід розв'язку задачі і прогнозувати розвиток ситуації, має високий рівень критичного мислення.

7. Моделююча функція – створення моделі дій і результатів. Моделююча функція передбачає створення математичних моделей об'єктів вивчення; орієнтована на абстрагування й ідеалізацію. Часто використовують моделі процесів або явищ, щоб наочніше їх продемонструвати і вивчити [1; 3; 8; 11].

Дослідження критичного мислення показує, що цей вид мислення може розвиватися спонтанно, але такий розвиток не забезпечує формування його на високому рівні. Соціальні взаємодії відіграють важливу роль у розвитку мислення молодших школярів. Взаємодія з однолітками, спільна діяльність

та обговорення задач сприяють формуванню комунікативних і когнітивних навичок. Діти вчаться слухати інші точки зору, аргументувати свої думки і співпрацювати в групі. Це допомагає їм розвивати критичне мислення і здатність до аналізу інформації.

Батьки також можуть активно сприяти розвитку мислення у своїх дітей. Читання книг, обговорення різних тем, спільне вирішення логічних задач і залучення дітей до домашніх справ, що вимагають планування та організації, допомагають розвивати їхнє мислення. Важливо заохочувати допитливість дітей і підтримувати їх у прагненні до пізнання нового.

Мислення молодших школярів – це «динамічний процес, що зазнає значних змін під впливом навчання, соціальних взаємодій та підтримки з боку дорослих. Розвиток логічного мислення, здатності до аналізу і синтезу інформації є ключовими аспектами цього етапу розвитку, які закладають основу для подальшого когнітивного зростання. Щоб розпочати ефективно практикувати критичне мислення, учні повинні розвивати впевненість у собі та розуміння цінності власних думок та ідей, брати активну участь у навчальному процесі, бути готовими генерувати та відхиляти судження» [10, с. 63].

Мислення учнів початкових класів характеризується активним розвитком і поступовим переходом від наочно-образного до абстрактного. У цей період діти починають активно досліджувати світ навколо себе, запам'ятовувати нову інформацію та встановлювати логічні зв'язки між явищами.

Наочно-образне мислення, яке домінує на початку цього вікового етапу, проявляється в тому, що «діти краще сприймають і розуміють інформацію, яка подана у вигляді яскравих образів, прикладів і наочних матеріалів. Саме тому важливо використовувати в навчальному процесі ілюстрації, моделі та інші візуальні допоміжні засоби. Із часом у дітей починає формуватися абстрактне мислення, що дозволяє їм оперувати поняттями і логічними конструкціями без необхідності бачити конкретні предмети. Цей процес супроводжується розвитком аналітичних і синтетичних здібностей. Діти вчаться порівнювати об'єкти, виокремлювати їхні спільні та відмінні ознаки, класифікувати та систематизувати інформацію. Важливо заохочувати дітей до аналізу та рефлексії, ставлячи їм запитання, які стимулюють міркування та самостійний пошук відповідей» [7, с. 138].

На розвиток мислення дітей в початковій школі значний вплив мають педагогічні методи, які використовують учителі. Активне залучення дітей до колективних видів діяльності, інтерактивні ігри, проєктна діяльність та робота в групах сприяють розвитку комунікативних навичок і соціального інтелекту. Важливо також забезпечити диференційований підхід, враховуючи індивідуальні особливості кожної дитини, їхні сильні та слабкі сторони. Це дозволяє створити сприятливі умови для всебічного розвитку мислення дітей і формування у них навичок критичного мислення, які стануть основою

для подальшого навчання та розвитку в підлітковому віці.

Розвиток критичного мислення в здобувачів початкової освіти є важливою складовою освітнього процесу, адже саме в цей період формуються основні навички аналізу, оцінки та інтерпретації інформації. Критичне мислення дозволяє дітям ставити під сумнів отриману інформацію, аналізувати її з різних точок зору та приймати обґрунтовані рішення.

Одним із ключових елементів розвитку критичного мислення є створення умов для відкритого обговорення та дискусії в класі. Вчителі можуть ставити запитання, що спонукають дітей до роздумів, наприклад, «Чому ти так вважаєш?», «Як ти дійшов до цього висновку?» або «Що ще може бути правдою?». Це допомагає дітям навчитися аргументувати свою позицію, висловлювати власні думки та прислухатися до думок інших.

Психологічні особливості розвитку критичного мислення у молодших школярів, як зазначають у своїх працях Н. Дементієвська, І. Сущенко, вміщують в себе ряд аспектів, які істотно виключаються при плануванні навчального процесу:

- розвиток когнітивних функцій: у молодших школярів формується базовий рівень когнітивних функцій, таких як увага, пам'ять, мовлення та мислення. Важливо стимулювати ці процеси через завдання, які вимагають аналізу, порівняння, класифікації та розв'язання проблеми;

- формування навичка самоконтролю: молодші школярі тільки вчаться контролювати свої емоції та дії. Розвиток критичного мислення передбачає вміння критично оцінювати власні думки та дії, а також розуміння наслідків своїх вчинків;

- соціальна взаємодія: у молодших школярів формується соціальна компетентність, яка є важливою для розвитку критичного мислення. Вони вчаться спілкуватися, слухати інших людей, вивчати різні точки думки та аргументувати власну думку;

- розвиток інтелектуальної цікавості: молодші школярі мають великий інтелектуальний потенціал та інтерес до оточуючого світу. Сприяння цієї цікавості та стимулювання пізнавальної активності допомагають їм розвивати критичне мислення;

- підтримка від близьких відчуттів: важливо, щоб молодші школярі отримували підтримку та заохочення від батьків, вчителів та інших дорослих у своєму зусиллі розвивати критичне мислення. Позитивне ставлення оточування може значно підвищити їхній інтерес та мотивацію [3, с.186].

Г. Терещук та Н. Лупак спроектували ментальну модель критичного мислення, в основі якої – алгоритм когнітивних дій з траєкторією діалогічного зв'язку «запитання – відповідь». Науковці наголошують, що «в контексті формування критичного мислення зростаючої особистості доцільно використовувати технологію постановки запитань». Для зіставлення й порівняння шаблонного та кри-

тичного способів мислення учені скористалися методом «6 журналістських запитань», що передбачає діалог між учителем та учнем з метою визначення теми і мети (сміслу) казки. Оцінка висловлювань типу «запитання – відповідь» дає змогу пересвідчитися у перевазі критичного способу мислення над шаблонним, яке, на жаль, все ще не може зайняти пріоритетне місце у навчальному процесі нинішніх закладів освіти [9, с. 14].

І. Жаркова, О. Янкович зазначають, що використання інтерактивних методів навчання, таких як групова робота, проєктна діяльність та рольові ігри, також сприяють розвитку критичного мислення. Діти вчать співпрацювати, обмінюватися ідеями та шукати компроміси. Важливим аспектом є стимулювання самостійного пошуку інформації та вирішення проблем, що допомагає дітям розвивати навички самооцінки та саморефлексії [5].

Навчання критичному мисленню також включає розвиток навичок аналізу медіа контенту та інформації з різних джерел. У сучасному світі, де діти мають доступ до великої кількості інформації, важливо навчити їх розрізняти надійні джерела від ненадійних, оцінювати правдивість інформації та виявляти приховані маніпуляції.

Відтак, розвиток критичного мислення у молодших школярів в умовах сьогодення є важливим завданням системи освіти, позаяк це суголосно завданням формувати незалежну, вільну, спроможну самостійно осмислювати явища суспільного буття, відстоювати власну думку й приймати обґрунтовані рішення зростаючу особистість.

#### **Перелік використаних джерел:**

1. Галаган С. Формування та розвиток критичного мислення молодших школярів. Педагогічна майстерня. 2017. № 5. С. 23–27.

2. Гузар О., Ліоненко М. Моделі уроків розвитку критичного мислення: аналіз та особливості конструювання. Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Серія: педагогіка. 2021. Вип. 1. С. 75–80.

3. Дементієвська Н. П., Сущенко І. М. Критичне мислення: як цьому навчати : наук.-метод. посібник / за наук. ред. О. І. Пометун. Харків. 2007. 190 с

4. Державний стандарт початкової освіти. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/688-2019-%D0%BF#Text>

5. Жаркова І., Янкович О. Технологія кейс-стаді в освітньому процесі НУШ як засіб розвитку критичного мислення молодших школярів. Вісник науки та освіти. 2023. № 9 (15). С. 408–420.

6. Концепція Нової Української школи URL: <http://nus.org.ua/about/formula/>

7. Мелекесцева Н. Розвиток критичного мислення молодших школярів засобами сучасної української дитячої літератури. Педагогічна освіта: теорія і практика. 2019. № 27. С. 380–386.

8. Психологічна енциклопедія / Автор-упорядник Степанов О.М. Київ: «Академвидав». 2006. 423 с.

9. Терещук Г. В., Лупак Н. М. Технологія постановки запитань у контексті формування критичного мислення особистості: ментальний аспект. Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Сер. Педагогіка. Тернопіль : ТНПУ ім. В. Гнатюка, 2022. № 1. С. 6-16. URL: <http://dspace.tnpu.edu.ua/handle/123456789/26208>

10. Терно С. О. Методика розвитку критичного мислення школярів у процесі навчання історії: посіб. для вчит. Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2012. 70 с.

11. Тягло О. В. Досвід засвоєння критичного мислення в Новій українській школі. Філософія освіти. 2021. № 5. С. 118.

12. Тягло О. Післямова до статей Метью Ліпмана і Марка Вайнштейна. *Вісник програм шкільних обмінів*. 2006. № 27. С. 26–27.

13. Угніч Р. Теорія і практика моделювання компетентнісного уроку. Дивослово. 2018. № 5. С. 12–19.

14. Braus, J. A., Wood, D. Environmental Education in the Schools: Creating a Program That Works! Peace Corps, 1993.

15. Facione, Peter A. Critical Thinking: A Statement of Expert Consensus for Purposes of Educational Assessment and Instruction (The Delphi Report). Millbrae, CA: The California Academic Press, 1990.

Colloquium-journal №48 (241), 2025

Część 1

(Warszawa, Polska)

ISSN 2520-6990

ISSN 2520-2480

Czasopismo jest zarejestrowany i wydany w Polsce. Czasopismo publikuje artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Magazyn jest wydawany w języku angielskim, polskim i rosyjskim.

Częstotliwość: co tydzień

Wszystkie artykuły są recenzowane.

Bezpłatny dostęp do elektronicznej wersji magazynu. нотатки

Przesyłając artykuł do redakcji, autor potwierdza jego wyjątkowość i jest w pełni odpowiedzialny za wszelkie konsekwencje naruszenia praw autorskich.

Opinia redakcyjna może nie pokrywać się z opinią autorów materiałów.

Przed ponownym wydrukowaniem wymagany jest link do czasopisma.

Materiały są publikowane w oryginalnym wydaniu.

Czasopismo jest publikowane i indeksowane na portalu eLIBRARY.RU,

Umowa z RSCI nr 118-03 / 2017 z dnia 14.03.2017.

Redaktor naczelny - **Paweł Nowak, Ewa Kowalczyk**

«Colloquium-journal»

Wydawca «Interdruk» Poland, Warszawa

Annopol 4, 03-236

Format 60 × 90/8. Nakład 500 egzemplarzy.

E-mail: [info@colloquium-journal.org](mailto:info@colloquium-journal.org)

<http://www.colloquium-journal.org/>