

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ПЕДІАТРІЇ З ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

*Науково-практичний журнал для педіатрів
та лікарів загальної практики –
сімейної медицини*

№ 1 (71) 2026

Ужгород – 2026

Код ЄДРПОУ: 02070832

ISSN 1998-6475

DOI 10.24144/1998-6475.2026.71

Міністерство освіти і науки України
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
Медичний факультет
Кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами

ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ

Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики – сімейної медицини

Редакційна колегія та редакційна рада журналу
«ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

Головний редактор Горленко О.М.
Заступник головного редактора Томей А.І.
Відповідальний секретар Пушкаренко О.А.

Банадига Н.В. (Тернопіль), Беш Л.В. (Львів), Дербак М.А. (Ужгород), Дудник В.М. (Вінниця), Колоскова О.К. (Чернівці),
Косей Г.Б. (Ужгород), Надрага О.Б. (Львів), Няньковський С.Л. (Львів), Сірчак Е.С. (Ужгород), Сочка Н.В. (Ужгород),
Belousova O.Yu. (Литва), Maciej Kaczmarek (Польща), Kishko Aleksander (Словаччина), Jerzy Kruszewski (Польща),
Kurzawa Ryszard (Польща), Strandvik Birgitta (Швеція).

Наукові консультанти

Архій Е.Й. (Ужгород), Болдижар П.О. (Ужгород), Клітинська О.В. (Ужгород), Ленченко А.В. (Ужгород),
Маляр В.А. (Ужгород), Няньковський С.Л. (Львів), Поляк М.А. (Ужгород), Чопей І.В. (Ужгород)

Редакційна колегія

Журнал зареєстровано, свідоцтво про державну реєстрацію КВ №13685-2659ПР від 20.11.2007 р.
Рекомендовано до друку Вченою радою ДВНЗ "УжНУ" від 05.03.2026 р. протокол № 3.

Реєстрація суб'єкта у сфері друкованих медіа: Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення № 2178 від 27.06.2024 року. R30-04502

Журнал внесено до переліку фахових видань із медичних наук
Постанова президії ВАК України №1-05/5 від 18 листопада 2009 р.
Реєстрація поновлена наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747.

Журнал включений до переліку наукових фахових періодичних видань категорії «Б»
(наказ МОН України № 409 від 17 березня 2020 р.)

Адреса редакції: м. Ужгород, вул. Капітульна, 21
Тел.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Сайт: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Періодичність виходу – щоквартально

Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Усі статті рецензовані. Розмноження матеріалів журналу, опублікованих у виданні, допускається лише з письмового дозволу редакції. За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець.

Формат 64x90/8. Папір офсетний. Підписано до друку 16.03.2026 р.
Зам. № . Умов. друк. арк. 9,5. Тираж 200 прим. Гарнітура Cambria.

Оригінал-макет виготовлено та віддруковано у ТОВ "Поліграфцентр "Ліра".
м. Ужгород, вул. Митрака, 25 www.lira-print.com

Код ЄДРПОУ: 02070832
ISSN 1998-6475
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71

Ministry of Education and Science of Ukraine
State Higher Educational Institution «Uzhhorod National University»
Medical Faculty
Department of Pediatrics with Children's Infectious Diseases

PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS

*Scientific and practical journal for pediatricians and
general practitioners - family medicine*

Editorial board and Editorial council of journal
«PROBLEMS OF CLINICAL PEDIATRICS»

Editor in chief Horlenko O.M.
Deputy Editor-in-Chief Tomey A.I.
Responsible secretary Pushkarenko O.A.

Editorial board

Banadyha N.V. (Ternopil), Besh L.V. (Lviv), Derbak M.A. (Uzhhorod), Dudnyk V.M. (Vinnytsia), Koloskova O.K. (Chernivtsi),
Kossey G.B. (Uzhhorod), Nadruga O.B. (Lviv), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Sirchak E.S. (Uzhhorod), Sochka N.V. (Uzhhorod),
Bilousova O.Yu. (Lytva) Maciej Kaczmarek (Polshha), Kishko Aleksander (Slovachchyna), Jerzy Kruszewski (Polshha),
Kurzawa Ryszard (Polshha), Strandvik Birgitta (Sweden).

Scientific consultants

Arhij E.J. (Uzhhorod), Boldizhar P.O. (Uzhhorod), Klitynska O.V. (Uzhhorod), Lenchenko A.V. (Uzhhorod),
Maliar V.A. (Uzhhorod), Nyankovskyy S.L. (Lviv), Polyak M.A. (Uzhhorod), Chojej I.V. (Uzhhorod).

The journal has been registered, certificate of state registration KB №13685-2659ПП dated 20.11.2007.
Recommended for publication by the Academic Council of the State Higher Educational Institution «UzhNU»
dated 05.03.2026, № 3.

Registration of Print media entity: Decision of the National Council of Television
and Radio Broadcasting of Ukraine: Decision № 2178 as of 27.06.2024. R30-04502

The journal has been included into the list of professional publications of medical sciences
Order of the Higher Attestation Commission (HAC) of Ukraine №1-05/5 dated 18 November 2009
Registration has been renewed according to the order of the Ministry of Education and Science of Ukraine
№ 747 dated 13 July 2015

The journal is included in the list of scientific professional periodicals, Category «B»,
according to the Order No. 409 of March 17, 2020, of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Editorial office address: Uzhhorod, Kapitulna St., 21
Tel.: +38 031 22 3-73-59, +38 031 2 61-71-24
e-mail: kaf-dithvorob@uzhnu.edu.ua
Site: <http://journal-pkp.uzhnu.edu.ua/>

Frequency – quarterly

The authors are responsible for the selection and presentation of the facts in the articles.

All articles are reviewed. Reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission
of the editorial office. The advertiser is responsible for the content of the promotional materials.

Format 64x90/8. Paper offset. Signed for print 16.03.2026.
Order № . Conditional Printing Sheets 200. Cambria headset.

The original layout was produced and printed at "Polygraph Center" Lira Ltd. ".
Uzhhorod, street. Mitrak, 25 www.lira-print.com



ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості поєднаного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та виразкового коліту (огляд літератури) <i>Чернявський В.В., Гвоздецька Л.С.</i>	6
Роль та місце лактоферину в імунній відповіді на гастроудоденальні захворювання, пов'язані з <i>Helicobacter pylori</i>, у дітей <i>Савченко Д.С., Леженко Г.О.</i>	12
Система моніторингу ортопедичних конструкцій у лікуванні молодих осіб із малими включеними дефектами зубних рядів м. Ужгород <i>Локота Є.Ю., Локота Ю.Є., Ізай М.Е., Вовчок Р.В., Кайла М.І.</i>	19
Фармакологічні аспекти рослинних препаратів у лікуванні функціональних розладів шлунково-кишкового тракту та їх роль у педіатричній практиці <i>Горленко О.М., Коссей Г.Б.</i>	23
Клініко-епідеміологічні особливості перебігу кору в дітей залежно від вакцинального статусу (на прикладі Закарпатської області) <i>Іванина І.М., Брич В.В.</i>	29
Метод Менделівської рандомізації в акушерстві та гінекології <i>Корчинська О.О., Шуміліна Т.Р.</i>	35
Особливості зміни рівня гормонів-регуляторів метаболічних процесів у хворих на гіпотиреоз при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки та ожирінні <i>Сірчак Є.С., Волошин М.М.</i>	45
Особливості дизосмій при назофарингіті коронавірусного (SARS-CoV-2) генезу <i>Гаман Ю.В.</i>	52
Роль гематологічних розрахункових індексів у прогнозуванні перебігу та летальності при неонатальному сепсисі <i>Крецу Н.М., Руснак М.С.</i>	58
Імунологічні аспекти перебігу бронхіальної астми у дітей підліткового віку, лікованих методом спелеотерапії після перенесеної коронавірусної інфекції SARS-Covid-19 <i>Симулик В.Д., Золіна О.В.</i>	66
Сучасні уявлення про етіопатогенез сепсису як синдрому системної запальної відповіді (огляд літератури) <i>Жованик Н.В., Дербак М.А., Храмцова І.О.</i>	72



CONTENT

ORIGINAL STUDIES

Features of the combined course of gastroesophageal reflux disease and ulcerative colitis <i>Chernyavsky V.V., Hvozdetzka L.S.</i>	6
The role and place of lactoferin in the immune response to gastroduodenal diseases associated with <i>Helicobacter pylori</i> in children <i>Savchenko D.S., Lezhenko H.O.</i>	12
A Monitoring System of Orthopedic Prosthetic Constructions in the Treatment of Young Individuals with Small Bounded Edentulous Defects of the Dental Arches <i>Lokota E.Yu., Lokota Yu.E., Izay M.E., Vovchok R.V., Kayla M.I.</i>	19
Pharmacological aspects of herbal remedies in the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their role in pediatric practice <i>Horlenko O.M., Kossey G.B.</i>	23
Clinical and epidemiological features of measles course in children depending on vaccination status (a case study of the Zakarpattia region) <i>Ivanyna I.M., Brych V.V.</i>	29
The method of Mendelian randomization in obstetrics and gynecology <i>Korchynska O.O., Shumilina T.R.</i>	35
Features of changes in the level of hormones-regulators of metabolic processes in patients with hypothyroidism in metabolic-associated fatty liver disease and obesity <i>Sirchak Ye.S., Voloshin M.M.</i>	45
Features of dysosmia in nasopharyngitis of coronavirus (SARS-CoV-2) genesis <i>Haman Yu.V.</i>	52
The role of hematological calculation indices in predicting the course and mortality of neonatal sepsis <i>Kretsu N.M., Rusnak M.S.</i>	58
Immunological aspects of the course of bronchial asthma in adolescent children treated with speleotherapy method after SARS-CoV-19 coronavirus infection <i>Symulyk V.D., Zolina O.V.</i>	66
Abstract Modern ideas about the etiopathogenesis of sepsis, as a systemic inflammatory response syndrome (A Literature Review) <i>Zhovanyk NV., Derbak M.A., Khramtsova I.O.</i>	72



УДК 616.34-002.44:616.33-008.8-085.243
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.6-11

ОСОБЛИВОСТІ ПОЄДНАНОГО ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Чернявський В. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>),

Гвоздецька Л. С. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-762X>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Резюме. Вступ. Запальні захворювання кишечника, що поділяються на хворобу Крона, виразковий коліт та невизначений коліт, на основі відповідних ділянок ураження шлунково-кишкового тракту та характерних морфологічних змін ураженої ділянки [1], збільшились в усьому світі [2].

Мета дослідження. Визначити особливості перебігу ГЕРХ у хворих із ВК на основі аналізу літературних даних.

Матеріали та методи. Огляд та аналіз фахової світової та вітчизняної літератури на тему поєднаного перебігу ГЕРХ і ВК.

Результати досліджень. Виразковий коліт – це складне хронічне імуніопосередковане запальне захворювання товстої кишки. Генетичні фактори відіграють вирішальну роль у розвитку ВК. Встановлено кілька генетичних варіантів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку захворювання. Однак важливо зазначити, що не всі особи з генетичною схильністю захворюють на ВК, що підкреслює потенційну роль інших факторів, що сприяють розвитку захворювання.

Сучасний спосіб життя, що характеризується підвищеним рівнем стресу, малорухливим способом життя та нездоровим харчуванням, а також фактори навколишнього середовища, такі як забруднення повітря, вплив певних ліків та зміни у складі мікробіоти кишечника, теж можуть бути потенційними тригерами ВК.

Багато досліджень показує, що існує зв'язок між ВК і ГЕРХ, але точна природа цього зв'язку до кінця не з'ясована

Висновки. Аналіз літературних даних вказує на значне підвищення ризику та частоти виникнення уражень верхніх відділів ШКТ, у тому числі ГЕРХ, а також пов'язаних із нею ускладнень у пацієнтів із ВК порівняно з пацієнтами без ВК.

Ключові слова: виразковий коліт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Features of the combined course of gastroesophageal reflux disease and ulcerative colitis

Chernyavsky V.V., Hvozdetzka L.S.

Abstract. *Introduction.* Inflammatory bowel diseases, which are divided into Crohn's disease, ulcerative colitis, and indeterminate colitis, based on the respective areas of gastrointestinal involvement and characteristic morphological changes of the affected area [1], have increased worldwide [2].

The aim: To determine the features of the course of GERD in patients with UC based on the analysis of literature data.

Methods: Review and analysis of professional world and domestic literature on the topic of the combined course of GERD and UC.

Results. Ulcerative colitis is a complex chronic immune-mediated inflammatory disease of the colon. Genetic factors play a crucial role in the development of UC. Several genetic variants have been identified that are associated with an increased risk of developing the disease. However, it is important to note that not all individuals with a genetic predisposition will develop UC, highlighting the potential role of other factors in the development of the disease.

Modern lifestyles, characterized by increased stress levels, a sedentary lifestyle, and unhealthy diets, as well as environmental factors such as air pollution, exposure to certain medications, and changes in the composition of the gut microbiota, may also be potential triggers for UC.



Many studies suggest that there is a link between UC and GERD, but the exact nature of this link is not fully understood.

Conclusions: Analysis of the literature data indicates a significantly increased risk and incidence of upper GI lesions, including GERD, and associated complications in patients with UC compared to patients without UC.

Key words: ulcerative colitis, gastroesophageal reflux disease.

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), що поділяються на хворобу Крона (ХК), виразковий коліт (ВК) та невизначений коліт, на основі відповідних ділянок ураження шлунково-кишкового тракту та характерних морфологічних змін ураженої ділянки [1], збільшились в усьому світі [2].

Протягом ХХ століття ЗЗК вважались хворобою регіонів Північної Америки, Європи та Океанії, що раніше пройшли індустріалізацію. На початку ХХІ століття захворюваність на ЗЗК зростає в нових індустріалізованих та країнах, що розвиваються, в Африці, Азії та Латинській Америці, тоді як поширеність у регіонах, що раніше пройшли індустріалізацію, продовжувала стабільно зростати [3,4].

Зміни в захворюваності та поширеності свідчать про еволюцію ЗЗК протягом чотирьох епідеміологічних стадій: стадія 1 (поява), що характеризується низькою захворюваністю та поширеністю; стадія 2 (прискорення захворюваності), що характеризується швидким зростанням захворюваності та низькою поширеністю; та стадія 3 (зростання поширеності), на якій захворюваність сповільнюється, стабілізується або знижується, тоді як поширеність стабільно зростає. Було запропоновано четверту стадію (стабілізація поширеності), на якій поширеність стабілізується через демографічні зміни в старіючому населенні з ЗЗК [3].

Виразковий коліт переважно вражає товсту кишку, викликаючи безперервне запалення підслизової оболонки та слизової оболонки з крипт-абсцесами. Клінічно ВК проявляється діареєю, втратою ваги, кровотечею з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту та болям у животі [5,6,7].

Хоча точні причини цього зростання залишаються не до кінця вивченими, визначено кілька потенційних факторів, що сприяють цій тенденції, включаючи генетичну схильність, екологічні чинники [8]. До факторів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку ВК, також належать харчування, зокрема вплив західної дієти в країнах, що нещодавно стали індустріальними, ліки та фактори способу життя, які можуть вплива-

ти на мікробіом організму або імунну реакцію на антигени [6].

Безперешкодний рефлюкс вмісту шлунка в стравохід є нормальним фізіологічним процесом, який називається гастроєзофагальним рефлюксом (ГЕР). Однак, коли такий рефлюкс відбувається часто і тривалість його збільшується, це може призвести до таких симптомів, як печія та відрижка. Гастроєзофагальний рефлюкс може призвести до таких ускладнень, як езофагіт або стриктури, що називається гастроєзофагальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) [9,10]. ГЕРХ є багатофакторним захворюванням зі складною патофізіологією, яке зазвичай спрощують до порушення функції нижнього стравохідного сфінктера. Воно пов'язане з багатьма генетичними та поведінковими факторами ризику, такими як дієта, ожиріння, психічний стрес і прийом ліків. Вона широко обговорюється як поширене захворювання [11, 12]. Однак, незважаючи на численні спроби, точна поширеність ГЕРХ у світі не оцінена. Основними причинами цього є відсутність єдиних діагностичних критеріїв та різноманітність основних симптомів [9]. Отже, особливо актуальним є аналіз існуючих літературних даних, щодо особливостей поєданого перебігу ГЕРХ та ВК.

Мета дослідження

Визначити особливості перебігу ГЕРХ у хворих із ВК на основі аналізу літературних даних.

Матеріали та методи

Огляд та аналіз фахової світової та вітчизняної літератури на темі поєданого перебігу ГЕРХ і ВК.

Результати досліджень

Виразковий коліт – це складне хронічне імуніоопосередковане запальне захворювання товстої кишки [3]. Генетичні фактори відіграють вирішальну роль у розвитку ВК. Встановлено кілька генетичних варіантів, пов'язаних із підвищеним ризиком розвитку захворювання. Особи з сімейною історією ВК мають вищий ризик, що підкреслює потенційний спадковий процес. Однак важливо зазначи-



ти, що не всі особи з генетичною схильністю захворіють на ВК, що підкреслює потенційну роль інших факторів, що сприяють розвитку захворювання [13].

З огляду на гетерогенний характер фенотипів ЗЗК, генетичні детермінанти фенотипів захворювання відіграють вирішальну роль у ранній діагностиці та індивідуальному підході до лікування. У проведених дослідженнях було запропоновано використовувати підхід полігенного ризику (PRS), отриманий на основі досліджень асоціації геному (GWAS). Ці дослідження виявляють генетичні варіанти, пов'язані з процесом захворювання, шляхом порівняння великої групи осіб із захворюванням із великою групою осіб без захворювання. Ці інструменти були додатково оцінені на предмет їхньої ролі у виявленні та подальшому об'єднанні декількох генетичних варіантів для прогнозування ризику розвитку ВК протягом життя. GWAS виявили понад 240 незалежних генетичних локусів схильності до ЗЗК, що підтверджується, як видається, генетично обумовленою підвищеною схильністю пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, такими як анкілозуючий спондиліт і целіакія, до розвитку ЗЗК [14,15]. Проте ці оцінки ризику далекі від клінічного застосування як інструменти прогнозування ризику захворювання, оскільки вони вимагають індивідуального підходу до конкретної групи пацієнтів [16,17].

Фактори навколишнього середовища та зміни способу життя також пов'язані зі зростанням поширеності ВК. Сучасний спосіб життя, що характеризується підвищеним рівнем стресу, малорухливим способом життя та нездоровим харчуванням, може сприяти розвитку або загостренню ВК. Фактори навколишнього середовища, такі як забруднення повітря, вплив певних ліків і зміни у складі мікробіоти кишечника, також були запропоновані як потенційні тригери ВК. Ризик розвитку ВК варіюється серед різних популяцій та етнічних груп. Західний раціон харчування, багатий на перероблені інгредієнти та бідний на клітковину, пов'язують із підвищеним ризиком розвитку ВК. І навпаки, популяції з традиційним раціоном харчування, багатим на фрукти, овочі та цільнозернові продукти, демонструють нижчі показники ВК [18].

Дослідження показали, що існує зв'язок між ВК і ГЕРХ, але точна природа цього зв'язку до кінця не з'ясована. Для поглиблен-

ня розуміння гастродуоденального ураження у пацієнтів із ВК було проведено проспективне дослідження, в якому взяли участь 250 пацієнтів із ВК з Японії. У цьому дослідженні гастродуоденіт, асоційований із ВК, визначався ендоскопічно як ураження слизової оболонки, при цьому клінічно виключалися інші захворювання, такі як хвороба Крона. Продемонстровано, що поширеність гастродуоденіту, асоційованого з ВК становила 7,6 %. Це дослідження довело, що панколіт і нижча доза преднізолону були визначені як значущі індивідуальні фактори ризику розвитку гастродуоденіту, асоційованого з ВК. Було підкреслено можливість запальних реакцій при ВК, що поширюються за межі товстої кишки. Розбіжність у поширеності GDUC вказує на потенційний ризик недодіагностики, ймовірно, через одночасне застосування стероїдів у лікуванні ВК, що потенційно маскує його наявність [19].

У ретроспективному дослідженні Hisabe T. та співавт. (2010) вивчали взаємозв'язок між ВК та ураженням шлунка і дванадцятипалої кишки. Водночас оцінювалися поширеність та характеристики виразкових уражень шлунка та дванадцятипалої кишки серед пацієнтів із ВК. Це дослідження охоплювало вибірку з 322 пацієнтів із ВК, які раніше пройшли ендоскопію верхніх відділів ШКТ. Ураження шлунка та дванадцятипалої кишки, пов'язані з ВК, було ідентифіковано у 4,7% від загальної кількості пацієнтів. Примітно, що всі пацієнтів мали ознаки панколіту або були в анамнезі мали проктоколектомію [20].

Інше дослідження мало на меті розгадати цей зв'язок шляхом вивчення вісцеральної чутливості у пацієнтів із діагнозом ВК порівняно зі здоровими добровольцями. Отримані дані показали, що ВК відповідає підвищеній чутливості стравоходу, що, можливо, вказує на дифузну гіпералгезію під час запальних процесів у кишечнику у пацієнтів із ВК, що потенційно проливає світло на механізм, що лежить в основі рецидивуючих симптомів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), про які повідомляють пацієнти з ВК, навіть у періоди очевидної клінічної ремісії [21]. Результати Tomimaga K. та співавт. (2020) також узгоджуються з цими даними. Відомі випадки гастродуоденіту, пов'язаного з ВК, однак про виразки стравоходу відомо мало. Авторами узагальнено клінічні та гістологічні характеристики 18 раніше описаних випадків.



Отримані результати сприятимуть точній діагностиці та лікуванню виразки стравоходу, пов'язаної з ВК [22].

Дослідження Wang X. та співавт. (2024) підкреслило більшу частоту виникнення стравоходу Барретта (СБ) без дисплазії у пацієнтів із ВК порівняно з тими, хто не страждає на ВК. Більш виражена асоціація ризику особливо помітна у пацієнтів із виразковим проктитом (300%), невизначеним ВК (90%) та виразковим панколітом (60%) [7].

Як ВК, так і СБ визначаються як хронічні прозапальні стани, які вражають різні анатомічні ділянки – товсту кишку та пряму кишку при ВК і слизову оболонку стравоходу при СБ. Проведені дослідження вказують на потенційний зв'язок між цими двома станами. У багатоцентровому ретроспективному дослідженні автори порівняли частоту дисплазії та довжину сегментів ураження стравоходу у пацієнтів з діагностованим СБ та ЗЗК (1 група), з пацієнтами, у яких було діагностовано лише СБ (2 група). Контрольна група була ретельно відібрана на основі таких змінних, як вік, стать, показник індексу маси тіла (ІМТ), куріння та наявність грижі стравохідного отвору діафрагми. Результати показали, що пацієнти з ЗЗК та СБ (1 група) мали вищі показники дисплазії стравоходу, ніж контрольна група. Крім того, у 1 групі обстежених виявлено більш довгий сегмент СБ [23].

Проте поточні рекомендації щодо проведення езофагогастроуденоскопії (ЕГДС) у пацієнтів із ВК у першу чергу зосереджені на конкретних вторинних показаннях, а не на рутинному застосуванні. Згідно з останніми клінічними настановами ЕССО та АСГ, ЕГДС призначається виключно пацієнтам із ВК, які мають симптоми ураження верхніх відділів ШКТ, що вказують на супутній патологічний процес, особливо пацієнтам із хворобою Крона та деяких пацієнтів із ВК через її асоціацію з первинним склерозуючим холангітом, а також симптомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що пов'язані з побічними ефектами лікування гострих загострень стероїдною терапією. Більшість ендоскопічних досліджень зосереджена на діагностуванні ускладнень різних відділів ШКТ у пацієнтів із ВК [24,25].

Проте, незважаючи на проведені дослідження, точна природа зв'язку між ВК та СБ залишається незрозумілою. Можливо, що ці два захворювання мають спільні фактори

ризиком, такі як куріння або ожиріння. Альтернативно, ВК та СБ можуть бути пов'язані через спільний механізм хронічного запалення, який може сприяти розвитку обох захворювань. Окислювальний стрес, дисбаланс між виробленням активних форм кисню (АФК) та здатністю організму їх нейтралізувати, бере участь у патогенезі різних запальних захворювань. ВК, хронічне запальне захворювання кишечника, характеризується пошкодженням тканин товстої кишки, опосередкованим окислювальним стресом. Декілька досліджень свідчать про те, що окислювальний стрес впливає на тяжкість виразкового коліту, а також про зміни в системі антиоксидантного захисту еритроцитів пацієнтів із ВК [26].

Окислювальний стрес також був визнаний важливим механізмом у патофізіології СБ. Дослідження зразків слизової оболонки 59 пацієнтів із різними захворюваннями стравоходу показало, що окислювальний стрес прогресивно збільшувався, про що свідчила вища активність мієлопероксидази, тоді як антиоксидантна здатність знижувалася, про що свідчило нижче вміст глутатіону. Одночасно утворення аддуктів ДНК вказувало на пошкодження ДНК. Аналіз об'єднаних даних виявив негативну кореляцію між вмістом глутатіону та аддуктами ДНК [27].

В іншому дослідженні, в якому взяли участь 42 пацієнти з СБ та 15 осіб із контрольної групи, автори виявили підвищений рівень маркерів окислювального стресу у пацієнтів із СБ, що свідчить про зниження антиоксидантної функції. Отже, окислювальний стрес може поширюватися за межі товстої кишки і, можливо, зачіпати стравохід, сприяючи прозапальним стимулам, що призводять до прогресуючої гістологічної зміни в розвитку СБ. Хоча для підтвердження прямого причинно-наслідкового зв'язку необхідні додаткові дослідження, нові дані підкреслюють потенційну роль окисного стресу, що пов'язує ВК із розвитком СБ. Це підкреслює можливості для подальших досліджень і потенційних терапевтичних стратегій [28].

Дослідження Wang X. та співавт. (2024) підкреслило більшу частоту виникнення стравоходу Барретта (СБ) без дисплазії у пацієнтів із ВК порівняно з тими, хто не страждає на ВК. Більш виражена асоціація ризику особливо помітна у пацієнтів із виразковим проктитом (300%), невизначеним ВК (90%) та виразковим панколітом (60%) [7].



Також у дослідженні Wang X. та співавт. (2024), в якому взяли участь 7 159 694 пацієнти, госпіталізовані до лікарень, автори виявили значущі асоціації між ВК та ГЕРХ. Пацієнти з ВК мали вищу частоту ГЕРХ, особливо неерозивну його форму (НЕРХ) та ерозивний езофагіт (ЕЕ). Ризик НЕРХ та ЕЕ був підвищеним у пацієнтів із ВК, причому найвища частота спостерігалася при виразковому панколіті, проктиті, лівобічному коліті та невизначеному ВК. Стравохід Барретта без дисплазії, ускладнення, пов'язане з ГЕРХ, був значно частішим у пацієнтів із ВК, особливо з виразковим панколітом, проктитом та невизначеним ВК. Крім того, серед пацієнтів із ВК виявлено значне зростання поширеності стриктури стравоходу. Ці результати сприяють розумінню взаємозв'язку між ГЕРХ і ВК, підкреслюючи необхідність подальших досліджень і клінічного лікування. Це дослідження підкреслює необхідність подальших для ви-

вчення взаємозв'язку між ВК та ГЕРХ. Під час аналізу потенційної взаємозалежності між підтипами ВК і ГЕРХ у результаті дослідження виявлено наступні особливості поєднаного перебігу цих захворювань, а саме – у пацієнтів із ВК існує підвищений ризик поліморфного прояву ГЕРХ, включаючи НЕРХ та ЕЕ, незалежно від форми ураження товстої кишки при ВК, а також у пацієнтів із різними типами ВК виявлено підвищену поширеність і ризик ускладнень ГЕРХ, зокрема СБ без дисплазії [7].

Висновки

Аналіз літературних даних вказує на значне підвищення ризику та частоти виникнення уражень верхніх відділів ШКТ, зокрема й ГЕРХ, а також пов'язаних із нею ускладнень у пацієнтів із ВК порівняно з пацієнтами без ВК.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Cesk Patol.* 2022 Spring; 58 (1): 27-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35387455/>.
2. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Jan;5(1):17-30. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4
3. Hrats L, Windsor JW, Gorospe J. *et al.* Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. *Nature.* 2025; 642: 458-466. doi: 10.1038/s41586-025-08940-0.
4. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;18(1):56-66. doi: 10.1038/s41575-020-00360-x.
5. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients.* 2020 Mar 29;12(4):944. doi: 10.3390/nu12040944
6. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Dec;49(4):643-654. doi: 10.1016/j.gtc.2020.07.005
7. Wang X, Almetwali O, Wang J, et al. Enhanced Risk of Gastroesophageal Reflux Disease and Esophageal Complications in the Ulcerative Colitis Population. *J Clin Med.* 2024 Aug 14;13(16):4783. doi: 10.3390/jcm13164783.
8. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G et al. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Dis Mon.* 2019 Dec;65(12):100851. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.004.
9. Wickramasinghe N, Devanarayana NM. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2025 Mar 5;16(1):97918. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.97918
10. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538.
11. Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases.* 2018 Aug 16;6(8):176-182. doi: 10.12998/wjcc.v6.i8.176.
12. Wickramasinghe N, Thuraisingham A, Jayalath A et al. The association between symptoms of gastroesophageal reflux disease and perceived stress: A countrywide study of Sri Lanka. *PLoS One.* 2023 Nov 9;18(11):e0294135. doi: 10.1371/journal.pone.0294135.



13. Santos MPC, Gomes C, Torres J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2018 Jan-Feb;31(1):14-23. doi: 10.20524/aog.2017.0208
14. De Lange KM, Moutsianas L, Lee JC, et al. Genome-wide association study implicates immune activation of multiple integrin genes in inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017 Feb;49(2):256-261. doi: 10.1038/ng.3760
15. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet.* 2013 Sep;14(9):661-73. doi: 10.1038/nrg3502.
16. Liu L, Wu Y, Li Y, Li M. A Polygenic Risk Analysis for Identifying Ulcerative Colitis Patients with European Ancestry. *Genes (Basel).* 2024 May 25;15(6):684. doi: 10.3390/genes15060684
17. Abakkouy Y, Cleynen I. The Promise of Polygenic Risk Scores as a Research Tool to Analyse the Genetics Underlying IBD Phenotypes. *J Crohns Colitis.* 2021 Jun 22;15(6):877-878. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab021
18. Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions. *Nutrients.* 2019 Jun 30;11(7):1498. doi: 10.3390/nu11071498.
19. Hori K, Ikeuchi H, Nakano H, et al. Gastroduodenitis associated with ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2008;43(3):193-201. doi: 10.1007/s00535-007-2143-8.
20. Hisabe T, Matsui T, Miyaoka M, et al. Diagnosis and clinical course of ulcerative gastroduodenal lesion associated with ulcerative colitis: possible relationship with pouchitis. *Dig Endosc.* 2010 Oct;22(4):268-274. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.01006.x.
21. Galeazzi F, Lucà MG, Lanaro D, et al. Esophageal hyperalgesia in patients with ulcerative colitis: role of experimental stress. *Am J Gastroenterol.* 2001 Sep;96(9):2590-2595. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04102.x
22. Tominaga K, Tsuchiya A, Sato H et al. Esophageal Ulcers Associated with Ulcerative Colitis: A Case Series and Literature Review. *Intern Med.* 2020 Aug 15;59(16):1983-1989. doi: 10.2169/internal-medicine
23. Fasullo M, Sreenivasan A, Holzwanger E, et al. Co-existing inflammatory bowel disease and Barrett's esophagus is associated with esophageal dysplasia: a propensity score-matched cohort. *Endosc Int Open.* 2021 Sep 16;9(10):E1524-E1529. doi: 10.1055/a-1526-0507
24. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2018 Sep 21;24(35):4014-4020. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.4014.
25. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.* 2017 Jun 1;11(6):649-670. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx008.
26. Krzystek-Korpacka M, Kempieński R, Bromke MA, Neubauer K. Oxidative Stress Markers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2020 Aug 17;10(8):601. doi: 10.3390/diagnostics10080601
27. Sihvo EI, Ruotula T, Auvinen MI, Koivistoinen A, Harjula AL, Salo JA. Simultaneous progression of oxidative stress and angiogenesis in malignant transformation of Barrett esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Dec;126(6):1952-1957. doi: 10.1016/j.jtcvs.2003.08.014.
28. Kauppi J, Räsänen J, Sihvo E et al. Increased Oxidative Stress in the Proximal Stomach of Patients with Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction. *Transl Oncol.* 2016 Aug;9(4):336-339. doi: 10.1016/j.tranon.2016.06.004.

Дата первинного надходження рукопису: 19.01.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 30.01.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



UDC 616.33+616.342]-002:579.835.12]-053.2-07:577.112
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.12-18

THE ROLE AND PLACE OF LACTOFERIN IN THE IMMUNE RESPONSE TO GASTRODUODENAL DISEASES ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI IN CHILDREN

Savchenko D. S. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9933-1885>),

Lezhenko H. O. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>)

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia

Abstract. *Introduction* The significant prevalence of gastroduodenal diseases, including those with an asymptomatic course [1,2] highlights the necessity of investigating the specific features of their pathogenesis to optimize diagnosis and treatment.

Purpose: To study the role of lactoferrin as a component of the immune response in diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *H. pylori* in children.

Methods. The study included 60 patients aged 9 to 17 years. The first subgroup included 30 children (mean age 14.72 ± 1.9 years) with morphological changes in the gastroduodenal region associated with *H. pylori*. The second subgroup included 30 children (mean age 14.76 ± 2.5 years) with morphological changes in the gastroduodenal region not associated with *H. pylori*. The control group consisted of 20 conditionally healthy children, representative for age and gender. For diagnosis, endoscopic, laboratory, and histological examinations were performed.

Results. Serum lactoferrin levels in children in the study group were six times higher than those in the control group ($p < 0.05$). Peptide levels increased fourfold in erosions and sevenfold in ulcers compared to the control group ($p < 0.05$).

The increase in lactoferrin levels corresponded to the severity of the inflammatory process, which was independent of the presence or absence of *H. pylori* infection. This was confirmed by a direct correlation between lactoferrin levels and inflammatory activity ($r = 0.51$, $p < 0.05$). Serum iron levels did not differ between subgroups 1 and 2. A negative relationship was established between lactoferrin levels and serum iron ($r = -0.33$, $p < 0.05$). A relationship was demonstrated between the occurrence of false-negative SHUT results and gastric acidity and lactoferrin levels.

Conclusions. Chronic inflammation of the upper gastrointestinal mucosa and its compromised integrity are accompanied by elevated serum lactoferrin levels, which is likely due to its protective effect. Elevated lactoferrin levels are associated with decreased urease activity of *H. pylori*, indicated the peptide's possible influence on the bacterial enzymatic activity and can be used to optimize infection diagnostics.

Key words: children, adolescent, lactoferrin, immune system, *Helicobacter pylori*, gastroduodenal region, diagnostics, peptic ulcer.

Роль та місце лактоферину в імунній відповіді на гастродуоденальні захворювання, пов'язані з *Helicobacter pylori*, у дітей

Савченко Д.С., Леженко Г.О.

Резюме. *Вступ.* Значна поширеність гастродуоденальних захворювань, зокрема тих, що мають безсимптомний перебіг [1,2], підкреслює необхідність дослідження особливостей їх патогенезу для оптимізації діагностики та лікування.

Мета дослідження. Дослідити роль лактоферину як складової імунної відповіді при захворюваннях верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, асоційованих із *H. Pylori*, у дітей.

Матеріали та методи. У дослідження включено 60 пацієнтів віком від 9 до 17 років. До першої підгрупи увійшли 30 дітей (середній вік $14,72 \pm 1,9$ року), що мали морфологічні зміни гастродуоденальної зони, асоційовані з *H. pylori*. Друга підгрупа включала 30 дітей (середній вік $14,76 \pm 2,5$ року), які мали морфологічні зміни гастродуоденальної зони, неасоційовані з *H. pylori*. Групу контролю склали 20 умовно здорових дітей, репрезентативних за віком і статтю. Для діагностики було проведено ендоскопічне, лабораторне та гістологічне дослідження.

Результати досліджень. Встановлено, що рівень лактоферину в сироватці крові дітей основної групи в 6 разів перевищував показники дітей групи контролю ($p < 0,05$). Визначено підвищення рівня означеного пептиду при ерозіях у 4 рази, при виразках – у 7 разів порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).



Підвищення рівня лактоферину відповідало ступеню запального процесу, який не залежав від наявності або відсутності інфікування *H. pylori*, як підтвердження – наявність прямої кореляційної залежності рівня лактоферину та активності запального процесу ($r=0,51$, $p<0,05$). У 1 та 2 підгрупі рівні сироваткового заліза не відрізнялися. Встановлено негативний взаємозв'язок між рівнем лактоферину та сироватковим залізом ($r=-0,33$, $p<0,05$). Показано наявність залежності між виникненням хибно негативного результату ШУТ та кислотністю шлункового вмісту і рівнем лактоферину.

Висновки. Хронічне запалення слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та порушення її цілісності супроводжується підвищенням рівня лактоферину в сироватці крові, що вочевидь зумовлено його протективною дією. Підвищення рівня лактоферину асоціюється зі зниженням уреазної активності *H. pylori*, що вказувало на можливий вплив пептиду на ферментативну активність бактерії і може бути використаним для оптимізації діагностики інфекції.

Ключові слова: діти, підлітки, лактоферин, імунна система, *Helicobacter pylori*, гастродуоденальна зона, діагностика, пептична виразка.

Introduction

The significant prevalence of gastroduodenal diseases, including those with an asymptomatic course [1,2] highlights the necessity of investigating the specific features of their pathogenesis to optimize diagnosis and treatment. The bacterium *H. pylori*, which is prevalent both worldwide and specifically in European countries, plays a key role in the progression of these diseases [1,3]. One of the components of the immune response during inflammatory processes is the release of antimicrobial peptides from azurophilic granules of neutrophils, which includes the multifunctional glycoprotein lactoferrin [4,5]. This peptide has a bactericidal effect and implements mechanisms of action on the LPS of gram-negative bacteria, which contributes to the destabilization of microorganism membranes [6]. Lactoferrin has the ability to bind iron and limit bacteria's access to this important component of their vital activity [5].

Analyzing laboratory parameters and morphological findings in children with *H. pylori*-associated gastroduodenal diseases, in conjunction with assessing lactoferrin levels, will contribute to a deeper understanding of its role in the immune response to the inflammatory process associated with *H. pylori*. Furthermore, determining the relationship between the results of instrumental examinations and lactoferrin levels will contribute to improved diagnostics of *H. pylori* infection.

Purpose

To study the role of lactoferrin as a component of the immune response in diseases of the upper gastrointestinal tract associated with *H. pylori* in children.

Materials and methods

A total of 60 patients aged 9 to 17 years, 11 months, and 29 days (including 25 girls and 35 boys) were examined, with an average age of

14.74±2.2 years. All children were hospitalized between 2022 and 2024. If they had any relevant complaints, they underwent fibroesophagogastroduodenoscopy (FEGDS), rapid urease test (RUT), and histological examination.

In accordance with the standards of medical care "Peptic ulcer of the stomach and duodenum in adults and children" (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1514 dated August 25, 2023), diagnostics and verification of the clinical diagnosis were carried out [7]. During the study, five biopsy samples were taken from different sections of the stomach for further analysis. Gastric acidity was determined by using an acidogastrometer «AGM-03».

Diagnosis of *H. pylori* infection was based on a rapid urease test – a commercial kit *Ure Hp-test* (Erba Lachema, Czech Republic) [8] and histological examination. Histological examination was performed on the prepared preparations with the PAS reaction, stained with hematoxylin and eosin, and according to Romanovsky [9].

According to the Updated Sydney System, 1994, the bacterial load of *Helicobacter pylori* was determined taking into account the degree of colonization density, as well as a histological assessment of the chronic inflammatory process in the gastric mucosa using a semiquantitative analysis of lymphoplasmacytic density and the activity of the inflammatory process. In the absence of lymphoplasmacytic infiltrate and neutrophils, minimal inflammatory changes were detected [10].

In this regard, the main group consisted of 60 children with gastroduodenal diseases. Chronic gastroduodenitis was diagnosed in 34 patients (56.7%), and gastric or duodenal ulcers were diagnosed in 26 patients (43.3%). In 19 patients (31.7%), the development of ulcers or erosions occurred without association with *H. pylori*, indicating a different etiology for these changes.



The division into 2 subgroups was performed depending on the presence of *H. pylori* infection. It should be emphasized that the results of the rapid urease test (RUT) differed from the histological examination data. The rapid urease test allowed us to establish the presence of *H. pylori* infection in 20 (33.3%) children, a negative result occurred in 40 (66.7%) children, a false negative result occurred in 10 (16.7%) cases. The first subgroup included 30 children (mean age 14.72 ± 1.9 years) with morphological changes in the gastroduodenal region associated with *H. pylori*. The second subgroup included 30 children (mean age 14.76 ± 2.5 years) who had morphological changes in the gastroduodenal region not associated with *H. pylori*. The control group consisted of 20 children who did not have morphological changes according to the histological examination method and were representative in terms of age and gender.

In children of subgroup 1 – with gastroduodenal diseases associated with *H. pylori*, chronic gastroenteritis was present in 23 (76.7%) patients. Mucosal integrity was compromised in 7 (23.3%) children: duodenal bulb ulcer was diagnosed in 1 (3.3%) child, gastric body erosions in 6 (20%) children. According to histological examination, chronic inflammation was mild in 10 (33.3%) children, moderate in 17 (56.7%), and severe in 3 (10%) children.

Out of 30 children in subgroup 2 – those with gastroduodenal diseases not associated with *H. pylori* – chronic gastroenteritis was present in 11 (36.7%) patients. Mucosal integrity impairment was detected in 19 (63.3%) children, including gastric or duodenal ulcers (DU) diagnosed in 8 (26.7%) patients and gastric body erosions in 11 (36.7%) children. Histological examination revealed mild chronic inflammation in 12 children (70.6%), moderate chronic inflammation in 5 (29.4%) children, and minimal inflammatory changes in 13 (43.3%) children.

The level of lactoferrin in blood serum was determined by the ELISA method using a commercial kit Human LTF/LF (Lactoferrin) ELISA Kit, manufactured by Elabscience Biotechnology, USA.

Mathematical analysis and statistical processing of data were performed on a PC using a licensed software package Statistica for Windows 13.0, serial number JPZ8041382130ARCN10-J with the definition of the arithmetic mean (M), standard deviation (σ) and mean errors (m) for indicators, the distribution corresponding to the criteria of normality.

The Pearson χ^2 test was used to analyze the relationships between categorical variables. The relationships between indicators were assessed using Spearman's rank correlation (r). The Student's t-test was used to assess differences in indicators between the compared groups. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

The Bioethics Commission of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University approved the examination protocol based on the ethical principles set out in the Belmont Report of April 18, 1979. The protocol meets the bioethical standards defined in the Helsinki Declaration adopted by the General Assembly of the World Medical Association, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), as well as the requirements of the World Health Organization, the International Council of Medical Scientific Societies, and the International Code of Human Rights.

Results

According to the results of the study, it was established that the level of lactoferrin in the blood serum of children in the main group was within the range of 11.3 ± 0.8 ng/ml, which was 6 times higher than the level in children in the control group – 1.9 ± 0.34 ng/ml ($p < 0.05$).

Given the heterogeneity of the main group, primarily in the presence of *H. pylori*, the lactoferrin level was examined considering the identified subgroups. The lactoferrin content in the blood serum of children in the first subgroup, that is, in patients with Hp-associated diseases of the upper gastrointestinal tract, was the highest among all groups of children studied and amounted to 13.4 ± 1.1 ng / ml ($p < 0.05$). It was noteworthy that the lactoferrin level in children in the second subgroup was significantly lower (8.6 ± 1 ng / ml, $p < 0.05$) and statistically exceeded the indicators of the control group (1.9 ± 0.3 ng / ml, $p < 0.05$).

When comparing data based on the depth of mucosal damage, the following results were obtained. Lactoferrin levels in erosions and ulcers arising from minimal inflammatory changes were 4 times higher than in the control group, at 7.9 ± 1.05 ng/ml. Lactoferrin levels in ulcers and erosions associated with inflammation were 1.7 times higher, at 12.73 ± 1.8 ng/ml ($p < 0.05$). Further analysis revealed that lactoferrin levels also differed in children with upper gastrointestinal mucosal defects. Indeed, we observed a dynamic change in lactoferrin levels depending on the degree of mucosal damage. In children with ero-

sive lesions, its content was significantly lower (7.45 ± 0.8 ng/ml) compared to the level of lactoferrin in children who had ulcers (13.9 ± 1.7 ng/ml, $p < 0.05$).

Considering the physiological role of lactoferrin as a member of the antimicrobial peptide

family, we compared serum lactoferrin levels in children with established degrees of chronic inflammation, specifically with the level of lymphoplasmacytic infiltration and activity of inflammatory process. The results are presented in Table 1.

Table 1

Serum lactoferrin levels with different morphological changes in children with diseases of the gastroduodenal region ($M \pm m$)

Parameter	Main group n=60	Subgroup 1 n=30	Subgroup 2 n=30	Control group, n=20
Lymphoplasmacytic infiltrate (points)	$1,5 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1^*$	0
Activity of inflammation (points)	$1,3 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$1 \pm 0,1^*$	0
Lactoferrin level (ng/ml)	$11,3 \pm 0,8$	$13,4 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1^*$	$1,9 \pm 0,3$
Lactoferrin/lymphoplasmacytic infiltrate ratio (a.u.)	$7,5 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,4$	$6,6 \pm 0,3$	-
Lactoferrin/activity of inflammation ratio (a.u.)	$8,7 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,3$	-

Note. * - $p < 0,01$ – compared with the parameters of subgroup 1.

As can be seen from the data presented in Table 3, higher inflammation levels corresponded to increasing lactoferrin levels. This trend was maintained in both subgroups. However, calculating the lactoferrin ratio to the inflammatory activity index and the degree of lymphoplasmacytic infiltration revealed a slightly different picture. The calculated ratios showed that the level of lactoferrin synthesis corresponded to the degree of inflammation, emphasizing the protective role of this antimicrobial peptide, independent of the presence or absence of *H. pylori* infection. This hypothesis is supported by the presence of a direct correlation between lactoferrin levels and inflammatory activity ($r = 0.51$, $p < 0.05$).

The next step in our work was to analyze laboratory parameters. Serum iron levels in children in the main group were within the range of 11.45 ± 1 $\mu\text{mol/L}$, which was 33% lower than in the control group (17.1 $\mu\text{mol/L}$). Serum iron levels in subgroups 1 and 2 were virtually identical, at 12.3 ± 1.1 $\mu\text{mol/L}$ and 10.6 ± 1.1 $\mu\text{mol/L}$, respectively. Lactoferrin levels showed a negative correlation with serum iron ($r = -0.33$, $p < 0.05$). We also found a positive correlation between bacterial load and serum iron levels ($r = 0.57$, $p < 0.05$). When comparing the results of the pH assessment of gastric contents, we found a negative relationship between the acidity of gastric contents and the bacterial load of *H. pylori* ($r = -0.82$, $p < 0.05$), as well as a positive correlation between the acidity of gastric

contents and the level of lactoferrin ($r = -0.58$, $p < 0.05$).

Subsequently, we tested the urease activity of *H. pylori*. A rapid urease test (RUT) is a diagnostic method based on the determination of the microorganism's urease activity. A negative RUT result, when bacteria are detected histologically, indicates the absence of urease and may indicate an inability of *H. pylori* to synthesize it.

It was established that a false-negative result of the RUT was associated with the acidity of the gastric contents ($r = 0.82$, $p < 0.05$). Comparison considering the RUT data showed that in the blood serum of children with the presence of *H. pylori* and a positive RUT result, the lactoferrin level was 10.7 ± 1.1 ng / ml, and in children with the presence of *H. pylori* and a false-negative RUT result, this indicator was 1.6 times higher and amounted 17.4 ± 0.8 ng / ml. According to further analysis, a negative relationship was determined between the lactoferrin level and the RUT result ($r = -0.53$, $p < 0.05$), which probably indicates the influence of lactoferrin on the reliability of this diagnostic method.

Discussion. Lactoferrin is an acute phase protein of neutrophil origin, that is, it is released from neutrophil granules and has bactericidal and bacteriostatic properties [6,11,12]. Since lactoferrin is an important component of immune defense, its level clearly correlates with the intensity of acute and chronic inflammation [13]. At the same time, published data devoted to the



study of the role of lactoferrin in diseases of the upper gastrointestinal tract in children are rare and contradictory.

We found that the development of chronic inflammation in the upper gastrointestinal tract in children was accompanied by a marked elevation in the observed peptide level, nearly 10-fold compared to the control group. Additionally, we found that serum lactoferrin levels were clearly correlated with the degree and depth of damage to the gastrointestinal mucosa. We found a 4-fold increase in the level of this peptide in erosions and a 7-fold increase in ulcers compared to the control group. According to literature, lactoferrin has a protective effect in chemically induced ulcer models in rats, specifically, it reduces the number of mucosal defects and lowers markers of oxidative stress and inflammation, while simultaneously increasing protective factors [14].

Increased lactoferrin levels in subgroup 1, i.e., children with gastroduodenal diseases associated with *H. pylori*, indicated the antimicrobial properties of the peptide. Its activity against gram-negative bacteria is also confirmed by the established positive correlation between the presence of *H. pylori* and lactoferrin ($r=0.41$, $p<0.05$).

After calculating the ratios of lactoferrin levels to inflammatory activity and chronic inflammation indicators, somewhat different data were obtained. Thus, despite the absolute increase in lactoferrin levels in the group of children with inflammation caused by *H. pylori*, the relative increase in this antimicrobial peptide did not change across groups, remaining relatively stable. This finding supports the multifaceted effect of lactoferrin on the course of inflammation in the upper gastrointestinal tract.

We found a strong positive correlation between lactoferrin levels and inflammatory activity ($r=0.51$, $p<0.05$), which is likely related to its protective effect. Additionally, a moderate negative relationship was found between bacterial load and inflammatory activity ($r=-0.45$, $p<0.05$), which obviously indicates a decrease in *H. pylori* colonization of the gastric mucosa with greater inflammatory activity due to an enhanced immune response.

The action of lactoferrin is realized in several ways – by binding iron and by directly affecting membranes by increasing their permeability, which is consistent with our data on the determination of the presence of a feedback loop between lactoferrin and serum iron ($r= -0.33$,

$p<0.05$) [13]. Furthermore, a positive correlation was observed between bacterial load and serum iron levels ($r=0.57$, $p<0.05$), confirming increased *H. pylori* growth in the gastric mucosa under favorable conditions, as iron plays a key role in enzyme synthesis. Moreover, the effect of lactoferrin, associated with limited access to iron, is aimed at reducing the activity of bacterial virulence factors, including urease activity [13].

The *H. pylori* is resistant to the effects of acid because it has a protective mechanism – urease activity, which allows the bacterium to provide a favorable microenvironment [15]. However, a negative correlation was observed between gastric acidity and the bacterial load of *H. pylori* ($r=-0.82$, $p<0.05$), which does not provide a cause-and-effect relationship. The hypothesis that the decrease in acidity is due to the action of *H. pylori* and is a consequence of intensive colonization of the stomach is unlikely, as urease activity is localized and cannot neutralize significant quantities of hydrogen ions throughout the entire gastric environment, which contains liters of acidic contents. *H. pylori* colonization of the gastric mucosa begins in the antrum, where acidity is lower, and therefore it is acidity that determines the ability of *H. pylori* to colonize more intensively [16,17]. Important data show that lactoferrin exhibits the greatest antibacterial activity at a slightly acidic pH of 5.0-6.0 and is capable of binding iron at pH values up to 3.0, which is typical for inflamed areas [6]. This explains the strong negative association between gastric acidity and bacterial load ($r=-0.82$, $p<0.05$).

The effect of lactoferrin on the enzymatic activity of *H. pylori* has been studied separately in recent literature. In addition to iron binding, an indirect mechanism of action on urease activity has been mentioned. A direct effect of lactoferrin has not been described, but there is information about a derivative peptide, lactoferrin, which occurs as a side effect due to lactoferrin degradation by gastric pepsin and can inhibit *H. pylori* urease activity [18].

A false negative RUT result correlated with gastric acidity. A strong positive correlation was found ($r=0.82$, $p<0.05$), meaning that in a more acidic environment, instead of an increase in urease activity, which would be logical if the bacteria changed the pH in its favor, a decrease in urease activity was observed and, as a result, a disruption of defense mechanisms against an acidic environment. Moreover, among the protective mechanisms of *H. pylori* for survival in an ag-

gressive acidic environment is the ability of the microorganism to transition from a metabolically active form (S-form) to an intermediate ovoid (U-form) and then to a coccoid form (C-form) [19]. The C-form of *H. pylori* is resistant to increased acidity, but it is immobile, incapable of division and growth, and has reduced metabolic activity [20]. These data allow us to conclude that in an acidic environment, lactoferrin reduces the urease activity of *H. pylori*.

Our results may contribute to the optimization of diagnostic approaches. Correlation analysis revealed a negative association between lactoferrin levels and RUT results ($r=-0.53$, $p<0.05$), confirming the influence of this peptide on the reliability of the RUT. The reliability of the rapid urease test in children is known to be lower than in adults, meaning the diagnostic issue remains relevant. It is believed that the main cause of false

positive results is a low bacterial load and uneven colonization of the gastric mucosa [21].

Conclusions

1. Chronic inflammation of the upper gastrointestinal mucosa and damage to its integrity are accompanied by elevated serum lactoferrin levels, which is clearly due to its protective effect. In cases of gastrointestinal diseases associated with *H. pylori*, its action as an antimicrobial peptide is realized, aimed at eliminating the pathogen.

2. An increase in lactoferrin levels is associated with a decrease in the urease activity of *H. pylori*, which indicated a possible influence of the peptide on the enzymatic activity of the bacterium and can be used to optimize the diagnosis of infection.

Conflict of interest: The authors report the absence of any conflict of interest.

REFERENCES

1. The global prevalence of and factors associated with *Helicobacter pylori* infection in children: a systematic review and meta-analysis / C. Yuan et al. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022. Vol. 6, no. 3. P. 185–194. URL: [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(21\)00400-4](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(21)00400-4) (date of access: 11.11.2025).
2. Prevalence of Histological Gastritis in a Community Population and Association with Epigastric Pain / R. Zuzek et al. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08170-2> (date of access: 11.11.2025).
3. Borka Balas R, Meliț LE, Mărginean CO. Worldwide Prevalence and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Children*. 2022. Vol. 9, no. 9. P. 1359. URL: <https://doi.org/10.3390/children9091359> (date of access: 11.11.2025).
4. The Functional Role of Lactoferrin in Intestine Mucosal Immune System and Inflammatory Bowel Disease / N. Liu et al. *Frontiers in Nutrition*. 2021. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.759507> (date of access: 11.11.2025).
5. Time to Kill and Time to Heal: The Multifaceted Role of Lactoferrin and Lactoferricin in Host Defense / A. Ohradanova-Repic et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, no. 4. P. 1056. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041056> (date of access: 11.11.2025).
6. Gruden Š, Poklar Ulrih N. Diverse Mechanisms of Antimicrobial Activities of Lactoferrins, Lactoferricins, and Other Lactoferrin-Derived Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, no. 20. P. 11264. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms222011264> (date of access: 11.11.2025).
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей», затверджений Наказом МОЗ України від 25 серпня 2023 року № 1514.
8. *Helicobacter pylori* Diagnostic Tests Used in Europe: Results of over 34,000 Patients from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management / N. García-Morales et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, no. 13. P. 4363. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm12134363> (date of access: 11.11.2025).
9. Yadav R, Sagar M. Comparison of Different Histological Staining Methods for Detection of *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Biopsy. *Cureus*. 2022. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.27316> (date of access: 11.11.2025).
10. Classification and Grading of Gastritis / M. F. Dixon et al. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1996. Vol. 20, no. 10. P. 1161–1181. URL: <https://doi.org/10.1097/0000478-199610000-00001> (date of access: 11.11.2025).
11. Lactoferrin: A glycoprotein that plays an active role in human health / X. Cao et al. *Frontiers in Nutrition*. 2023. Vol. 9. URL: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1018336> (date of access: 11.11.2025).



12. Piacentini R, Boffi A, Milanetti E. Lactoferrins in Their Interactions with Molecular Targets: A Structure-Based Overview. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, no. 3. P. 398. URL: <https://doi.org/10.3390/ph17030398> (date of access: 11.11.2025).
13. Antimicrobial Effects of Lactoferrin against *Helicobacter pylori* Infection / I. Imoto et al. *Pathogens*. 2023. Vol. 12, no. 4. P. 599. URL: <https://doi.org/10.3390/pathogens12040599> (date of access: 11.11.2025).
14. Asaad GF, Mostafa RE. Lactoferrin mitigates ethanol-induced gastric ulcer via modulation of ROS/ICAM-1/Nrf2 signaling pathway in Wistar rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2022;25(12):1522-1527. doi:10.22038/IJBMS.2022.66823.14656
15. The protective effects of *Helicobacter pylori*: A comprehensive review / A. Sadighi et al. *Journal of Research in Clinical Medicine*. 2024. Vol. 12. P. 17. URL: <https://doi.org/10.34172/jrcm.34509> (date of access: 11.11.2025).
16. Comparison of gastric body and antral pH: a 24 hour ambulatory study in healthy volunteers. / G. McLauchlan et al. *Gut*. 1989. Vol. 30, no. 5. P. 573–578. URL: <https://doi.org/10.1136/gut.30.5.573> (date of access: 11.11.2025).
17. Of microbe and man: determinants of *Helicobacter pylori*-related diseases / K. Van Amsterdam et al. *FEMS Microbiology Reviews*. 2006. Vol. 30, no. 1. P. 131–156. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2005.00006.x> (date of access: 11.11.2025).
18. *Helicobacter pylori*: Routes of Infection, Antimicrobial Resistance, and Alternative Therapies as a Means to Develop Infection Control / A. Elbehiry et al. *Diseases*. 2024. Vol. 12, no. 12. P. 311. URL: <https://doi.org/10.3390/diseases12120311> (date of access: 11.11.2025).
19. Milyani RM. Persistence of *Helicobacter Pylori* Coccoid Forms in Different Environments. *Journal of Contemporary Medical Sciences*. 2024. Vol. 10, no. 5. URL: <https://doi.org/10.22317/jcms.v10i5.1632>
20. Comparison of three methods for generating the coccoid form of *Helicobacter pylori* and proteomic analysis / K. Jung et al. *BMC Microbiology*. 2024. Vol. 24, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03599-5>
21. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children using rapid urease and histologic methods of diagnosis / T. J. Afaa et al. *Ghana Medical Journal*. 2024. Vol. 58, no. 1. P. 73–77. URL: <https://doi.org/10.4314/gmj.v58i1.10> (date of access: 11.11.2025).

Дата первинного надходження рукопису: 23.01.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 30.01.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616.314-089.23-053.67(477.87):005.584.1
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.19-22

СИСТЕМА МОНІТОРИНГУ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ У ЛІКУВАННІ МОЛОДИХ ОСІБ ІЗ МАЛИМИ ВКЛЮЧЕНИМИ ДЕФЕКТАМИ ЗУБНИХ РЯДІВ м. УЖГОРОД

Локота Є. Ю. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2353-2179>),

Локота Ю. Є. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4959-8141>),

Ізай М. Е. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5636-9614>),

Вовчок Р. В. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4391-3910>),

Кайла М. І. (ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0956-944X>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Навчально-науковий інститут стоматології та лабораторної медицини, кафедра ортопедичної стоматології, м. Ужгород

Резюме. Вступ. У структурі сучасної ортопедичної стоматології дедалі більшої актуальності набуває проблема малих включених дефектів зубних рядів у пацієнтів молодого віку. Для цієї категорії характерна низька мотивація до своєчасного звернення за стоматологічною допомогою, що пояснюється відсутністю виражених функціональних порушень на початкових етапах. Разом із тим тривале існування таких дефектів зумовлює порушення морфологічної цілісності зубних рядів, формування деформацій прикусу та розвиток складних перебудов у зоні дефекту, які з часом можуть поширюватися на всю зубощелепну систему. У зв'язку з цим вивчення особливостей ортопедичного лікування молодих пацієнтів є важливою умовою підвищення ефективності профілактичних і лікувальних заходів та зниження стоматологічної захворюваності населення.

Мета дослідження. Здійснити комплексну оцінку ортопедичної стоматологічної захворюваності серед осіб молодого віку м. Ужгород; підвищити результативність протезування при малих включених дефектах зубних рядів із метою профілактики вторинних дентоальвеолярних деформацій; обґрунтувати вибір оптимальних методів ортопедичної реабілітації.

Матеріали та методи. Проведено клінічні стоматологічні обстеження 212 пацієнтів віком від 15 до 29 років на базі Університетської стоматологічної поліклініки м. Ужгород. Об'єктом дослідження стали малі включені дефекти бічних відділів зубних рядів та пов'язані з ними ускладнення у молодих осіб.

Результати досліджень. У ході комплексного дослідження отримано дані щодо рівня поширеності малих дефектів зубних рядів серед молодого населення та проаналізовано загальну динаміку ортопедичної захворюваності. Практична цінність результатів полягає в удосконаленні підходів до надання ортопедичної стоматологічної допомоги з урахуванням вікових особливостей пацієнтів і профілактики зубощелепних деформацій.

Висновки. На підставі аналізу поширеності, інтенсивності та тенденцій розвитку малих включених дефектів зубних рядів у молодих осіб м. Ужгород визначено напрям і ступінь впливу негативних патогенетичних чинників на формування порушень зубощелепної системи.

Ключові слова: стоматологічне обстеження, молодий вік, малі включені дефекти зубних рядів, ортопедична захворюваність, ортопедичні конструкції.

A Monitoring System of Orthopedic Prosthetic Constructions in the Treatment of Young Individuals with Small Bounded Edentulous Defects of the Dental Arches

Lokota E.Yu., Lokota Yu.E., Izay M.E., Vovchok R.V., Kayla M.I.

Abstract. *Introduction.* One of the increasingly relevant issues in modern prosthetic dentistry is the presence of small included defects of the dentition in young individuals. Due to the absence of pronounced functional disorders, such patients rarely seek dental care in a timely manner. However, prolonged existence of these defects leads to disruption of the morphological integrity of the dentition, development of occlusal deformities and complex structural changes in the defect area, which may subsequently involve the entire dental arch. Therefore, in-



investigation of prosthetic treatment features in this patient group is essential for improving therapeutic outcomes and reducing population morbidity.

The purpose of the study: to conduct a comprehensive assessment of prosthetic dental diseases among young residents of Uzhhorod; to improve the effectiveness of prosthetic rehabilitation of patients with small dentition defects in order to prevent secondary dentoalveolar deformities; to substantiate the selection of optimal prosthetic treatment methods.

Materials and Methods. Dental examinations of 212 patients aged 15–29 years were performed at the University Dental Clinic of Uzhhorod. The study focused on small included defects of the lateral dentition segments and their complications in young individuals.

Research results. The study provided data on the prevalence and age-related dynamics of small dentition defects and analyzed the overall structure of prosthetic morbidity. The findings underline the importance of timely and individualized prosthetic treatment.

Conclusion. The prevalence patterns and developmental trends of small included dentition defects among young people of Uzhhorod were established, and the influence of key pathogenetic factors on the formation of dental system disorders was determined.

Key words: dental examination, young age, small included dentition defects, orthopedic morbidity, orthopedic constructs.

Вступ

Упродовж останніх років в Україні спостерігається зростання в потребі лікування серед осіб молодого віку за допомогою ортопедичних конструкцій. Особливу увагу приділяють малим включеним дефектам зубних рядів, які мають високу поширеність саме в бічних відділах унаслідок раннього видалення постійних зубів, передусім перших молярів. Причинами їх втрати здебільшого є несвоєчасне лікування, а також ураження твердих тканин каріозного та некаріозного походження [1].

Пацієнти молодого віку з незначними дентоальвеолярними порушеннями, як правило, не відчувають суттєвого дискомфорту та не звертаються за стоматологічною допомогою. Водночас тривале існування дефектів сприяє порушенню морфофункціональної рівноваги зубних рядів, розвитку деформацій прикусу, функціонального перевантаження пародонта опорних зубів та дисфункції жувальних м'язів і скронево-нижньощелепного суглоба. У молодому віці такі зміни характеризуються швидким прогресуванням, що ускладнює подальше ортопедичне лікування [1,5].

Мета дослідження

Комплексна оцінка стану ортопедичної стоматологічної захворюваності серед молодого населення м. Ужгород; підвищення ефективності ортопедичного лікування пацієнтів із малими включеними дефектами зубних рядів із метою профілактики вторинних дентоальвеолярних деформацій; обґрунтування вибору оптимальних ортопедичних конструкцій для досягнення стабільних клінічних результатів.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на базі Університетської стоматологічної поліклініки м. Ужгород. Загалом було здійснено клінічне стоматологічне обстеження 212 осіб віком від 15 до 29 років. У процесі дослідження використовувалися клінічні та додаткові методи обстеження, включаючи аналіз діагностичних моделей щелеп, що дозволило визначити морфометричні характеристики дефектів зубних рядів, їх локалізацію, протяжність і ступінь вираженості. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали шляхом обчислення середніх арифметичних величин і відносних показників. Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

У рамках дослідження було обстежено 212 осіб молодого віку (15–29 років).

Залежно від віку всі пацієнти з виявленими дефектами були розподілені на три групи:

- 15–19 років – 100 осіб;
- 20–24 роки – 50 осіб;
- 25–29 років – 62 особи.

Аналіз результатів дослідження підтверджує наявність значної кількості молодих пацієнтів, які потребують своєчасного ортопедичного лікування. Це зумовлює актуальність проблеми заміщення малих включених дефектів зубних рядів і необхідність впровадження сучасних методів ортопедичної реабілітації [2,3,6].

Водночас для всіх груп характерною залишається вікова залежність частоти виникнення даної патології, що підтверджує тенденцію



прогресування дефектів зубних рядів у молодому віці за умови відсутності своєчасного ортопедичного лікування.

Під час аналізу гендерного розподілу встановлено, що серед пацієнтів із малими включеними дефектами зубних рядів дещо переважали особи чоловічої статі. Водночас статистично достовірної різниці між кількістю чоловіків і жінок не виявлено.

З урахуванням отриманих результатів дослідження особливу увагу було приділено вибору методів заміщення малих включених дефектів зубних рядів у пацієнтів молодого віку. У попередні роки основним способом лікування таких дефектів було виготовлення класичних мостоподібних протезів, що вимагало значного препарування твердих тканин опорних зубів (до 40–70%) та нерідко супроводжувалося їх депульпацією.

На сьогодні ортопедична стоматологія пропонує широкий спектр альтернативних методів відновлення дефектів зубних рядів, що дозволяють зберегти інтактність опорних зубів та забезпечити оптимальні функціональні й естетичні результати [4,7].

У межах проведеного дослідження вибір ортопедичної конструкції здійснювався індивідуально з урахуванням локалізації дефекту, його протяжності, форми, стану навколишніх тканин і загального стоматологічного статусу пацієнта. Оцінка параметрів дефектів проводилася на підставі аналізу діагностичних моделей.

У процесі ортопедичного лікування пацієнтів із малими включеними дефектами зубних рядів були використані такі методи:

- дентальна імплантація;
- застосування адгезивних мостоподібних конструкцій на волоконних основах;
- використання адгезивних мостоподібних протезів на суцільнолитих каркасах;
- традиційні мостоподібні протези.

Розподіл пацієнтів за видами ортопедичного лікування був таким:

- 50 особам проведено імплантацію;
- 40 пацієнтам зафіксовано класичні мостоподібні конструкції;
- 70 пацієнтам виготовлено адгезивні мостоподібні протези на волоконних основах;
- 52 пацієнтам – адгезивні конструкції на суцільнолитих основах.

Такий розподіл свідчить про диференційований підхід до вибору ортопедичного лікування та необхідність індивідуалізації [2,3,6].

Застосування індивідуально підібраних ортопедичних конструкцій дозволило досягти відновлення цілісності зубних рядів, нормалізації жувальної функції, покращення естетичного вигляду та мовлення пацієнтів. Крім того, своєчасне заміщення дефектів сприяло профілактиці розвитку вторинних дентоальвеолярних деформацій і функціональних порушень зубощелепної системи.

Отримані результати підтверджують, що ортопедичне лікування малих включених дефектів зубних рядів у молодих осіб залишається недостатньо вивченим напрямом та потребує подальшого вдосконалення з урахуванням сучасних клінічних рекомендацій [1,4,5,7].

Висновки

Малі включені дефекти зубних рядів мають високу поширеність серед осіб молодого віку та характеризуються чіткою віковою залежністю. Зі збільшенням тривалості існування дефектів зростає ризик розвитку вторинних деформацій зубощелепної системи. Своєчасне ортопедичне втручання з індивідуальним вибором конструкцій дозволяє ефективно відновити функціональний і морфологічний стан зубних рядів. Перспективним напрямом є подальший аналіз віддалених результатів застосування різних ортопедичних конструкцій у пацієнтів молодого віку.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Hermanchuk SM, Bida VI. Rezultaty klinichnoho doslidzhennia osib z chastkovoju vtratoi zubiv pry zakhvoriuvanniakh tkanyn parodonta [Results of clinical examination of people with partial tooth loss in periodontal diseases]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2019;1–2(149):346–350 [in Ukrainian].
2. Nidzelskyi MYa, Korotetska-Zinkevych VL. Stomatolohichni kompozytni materialy, yikh vlastyivosti ta zastosuvannia [Dental composite materials, their properties and applications]. *Visnyk Ukrain-*



- skoї medychnoi stomatolohichnoi akademii – Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2012;4(20):222–224 [in Ukrainian].
3. Ivanytskyi IO, Hasiuk NV, Ostrovska LY, Moshel TM. Mozhyvosti zastosuvannya adhezyvnykh volokonnykh system dlia zamishchennia malykh defektiv zubnykh riadiv [Perspectives in applying adhesive fiber systems to restore small defects of dentition]. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainскої medychnoi stomatolohichnoi akademii – Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2014;14(1(45)):127–130 [in Ukrainian].
 4. Kostenko SB. Modyfikatsiia pidkhodiv do preparuvannya zubiv pid ortopedychni konstruktsii shliakhom vdoskonalennia pryntsypu tsilovoho prostoru preparuvannya ta restavratsii [Tooth preparation approaches modification for orthopedic structures by improving the principle of the target space of preparation and restoration]. Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2021;2(160):307–311 [in Ukrainian].
 5. Muntian LM, Yur AM. Chastota vynyknennia, poshyrenist vtorynnykh chastkovykh adentii ta zuboshchelepnykh deformatsii u osib molodoho viku [Incidence and prevalence of secondary partial edentulism and dentoalveolar deformities in young individuals]. Ukrainskyi stomatolohichniy almanakh – Ukrainian Dental Almanac. 2010;5:25–26 [in Ukrainian].
 6. Udod OA, Tsentilo VH, Dramaretska SI. Dosvid zastosuvannya adhezyvnykh mostopodibnykh proteziv u vidnovlenni tsilisnosti zubnykh riadiv [Experience in the use of adhesive bridge prostheses for restoration of dental arch integrity]. Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport. 2018;3(7(16)):204–208 [in Ukrainian].
 7. Udod OA, Pompіi OO. Suchasni tekhnolohii ta konstruktsiini osoblyvosti adhezyvnykh mostopodibnykh proteziv [Modern technologies and design features of adhesive bridge prostheses]. Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2018;2(144):68–73 [in Ukrainian].

Дата первинного надходження рукопису: 28.01.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 12.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616 056.3 053.34/36 08
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.23-28

PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF HERBAL REMEDIES IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND THEIR ROLE IN PEDIATRIC PRACTICE

Horlenko O. M. (ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2210-5503>),

Kossey G. B. (ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0811-4929>)

*SHEI "Uzhhorod National University", Department of Pediatrics with Children's Infectious diseases,
Medical Faculty, Uzhhorod*

Abstract. *Introduction.* In the complex treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract non-pharmacological methods of influence are widely used. More and more attention is being paid to herbal medicines, as well as various phytocomplexes.

The aim. To investigate and analyze information sources of thematic focus, which included an analysis of the development of gastrointestinal functional disorders and the role of phytotherapeutic correction in treatment.

Materials and methods. A systematic information search and analysis of literature sources was carried out, including publications over the past ten years in the databases PubMed, Scopus and Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials.gov., UpToDate/DynaMed, Vernadsky National Library, professional Ukrainian journals (according to the requirements of the Higher Attestation Commission, Ministry of Education and Science). The selection of articles was carried out by keywords.

Results. The active substances that make up medicinal plants determine their medicinal properties.

Essential oils are part of plants such as peppermint (*Mentha piperita*), common oregano (*Oreganum vulgare*) and common tansy (*Tanacetum vulgare*) have the following effects: bacteriostatic, antiseptic, antispasmodic, choleric, diuretic, immunostimulating, fungicidal. Flavonoids, contained in tansy (*Tanacetum vulgare*) and hyssop (*Hyssopus officinalis*), are characterized by choleric, spasmolytic, diuretic, cardioprotective, anti-inflammatory, hypotensive and hypoazotemic activity. Tannins of hyssop (*Hyssopus officinalis*), tansy (*Tanacetum vulgare*) and oregano (*Oreganum vulgare*) have antioxidant, anti-inflammatory, detoxifying, antiulcerogenic properties, form a protective film on the mucous membrane of the biliary system. Inulin from *Echinacea purpurea* exhibits bifidogenic activity and immune modulating properties, enhances glycolysis, regulates lipid metabolism. Chlorogenic acid of *Tanacetum vulgare* is considered a growth regulator and a protective factor against some microorganisms. Oxycinnamic acids of *Echinacea purpurea* have detoxifying and anti-inflammatory properties. Ascorbic acid (vitamin C) is contained in most components of herbal teas to improve digestion (*Echinacea purpurea*, *Oreganum vulgare*, *Hyssopus officinalis*) regulates redox processes in the body, carbohydrate metabolism, blood clotting, normalizes capillary permeability, participates in tissue regeneration and the formation of steroid hormones, in the synthesis of collagen and procollagen. The provitamin of retinol (vitamin A), carotene, is a component of peppermint, has a protective effect on the mucous membranes and epithelial cells of the gastrointestinal tract, is necessary for the production of mucus and protective immune factors. Peppermint (*Mentha piperita*) is a source of essential trace elements, such as copper (Cu), molybdenum (Mo), chromium (Cr) and nickel (Ni).

Conclusions. The problem of functional dyspepsia is of great interest in pediatrics. It should be considered appropriate to use herbal remedies in the complex treatment of functional dyspepsia, which have a mild effect and cause a small number of side effects.

Key words: gastrointestinal functional disorders, phytotherapy, children

Фармакологічні аспекти рослинних препаратів у лікуванні функціональних розладів шлунково-кишкового тракту та їх роль у педіатричній практиці

Горленко О.М., Косей Г.Б.

Резюме. *Вступ.* У комплексному лікуванні хворих із захворюваннями шлунково-кишкового тракту широко використовуються немедикаментозні методи впливу. Все більше уваги звертають на себе офіційні лікарські засоби рослинного походження, а також різні фітокомплекси.



Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати інформаційні джерела тематичного спрямування, які включали аналіз розвитку гастроінтестинальних функціональних розладів і роль фітотерапевтичної корекції в лікуванні.

Матеріали та методи. Здійснено системний інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, включаючи публікації за останні десять років у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials. gov., UpToDate/DynaMed, Національна бібліотека ім. Вернадського, фахові українські журнали (за вимогами ВАК, МОН). Відбирання статей здійснювалося за ключовими словами.

Результати досліджень. Активні речовини, що входять до складу лікарських рослин, зумовлюють їх лікувальні властивості. Ефірним оліям, які є у таких рослин, як м'ята перцева (*Mentha piperita*), материнка звичайна (*Oreganum vulgare*) та пижмо звичайне (*Tanacetum vulgare*), властиві такі ефекти: бактеріостатичний, антисептичний, спазмолітичний, жовчогінний, сечогінний, імуностимулюючий, фунгіцидний. Флавоноїди, що входять до складу пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) та гісопу лікарського (*Hyssopus officinalis*), характеризуються жовчогінною, спазмолітичною, сечогінною, кардіопротекторною, протизапальною, гіпотензивною та гіпоазотемічною активністю. Дубильним речовинам гісопу лікарського (*Hyssopus officinalis*), пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) та материнки звичайної (*Oreganum vulgare*) притаманні антиоксидантні, протизапальні, детоксикуючі, антиульцеровгенні властивості, вони утворюють захисну плівку на слизовій оболонці жовчовивідної системи. Інулін ехінацеї пурпурової (*Echinacea purpurea*) проявляє біфідогенну активність та імуномодулюючі властивості, посилює гліколіз, регулює ліпідний обмін. Хлорогенова кислота пижма звичайного (*Tanacetum vulgare*) розглядається як регулятор ростових процесів та захисний фактор щодо деяких мікроорганізмів. Оксикоричні кислоти ехінацеї пурпурової володіють детоксикуючими та протизапальними властивостями. Аскорбінова кислота (вітамін С) міститься в більшості компонентів трав'яних чаїв для покращення травлення (*Echinacea purpurea*, *Oreganum vulgare*, *Hyssopus officinalis*), регулює окисно-відновні процеси в організмі, вуглеводний обмін, згортання крові, нормалізує проникність капілярів, бере участь у регенерації тканин та утворенні стероїдних гормонів, у синтезі колагену та проколагену. Провітамін ретинолу (вітамін А), каротин входить до складу перцевої м'яти, здійснює захисний вплив на слизові оболонки та епітеліальні клітини шлунково-кишкового тракту, є необхідним для продукції слизу та захисних імунних факторів. М'ята перцева (*Mentha piperita*) є джерелом есенціальних мікроелементів, таких як мідь (Cu), молібден (Mo), хром (Cr) та нікель (Ni).

Висновки. Проблема функціональної диспепсії викликає велику зацікавленість. Слід вважати доцільним використання в комплексному лікуванні функціональної диспепсії рослинних засобів, які мають м'яку дію та викликають невелику кількість побічних ефектів.

Ключові слова: гастроінтестинальні функціональні розлади, фітотерапія, діти.

Introduction

In the complex treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract, diet therapy, physiotherapy, physical therapy, massage and other non-pharmacological methods of influence are widely used. At the same time, more and more attention is being paid to official herbal medicines, as well as various phytocomplexes. To increase the effectiveness of treatment with phytotherapy methods, the following principles must be observed [1,2]:

1. Treatment with herbal medicines should be carried out only as prescribed and under the supervision of a healthcare professional.

2. Herbal medicines are recommended to be widely used during the period of reparation, as well as at the outpatient and sanatorium stages of rehabilitation.

3. For treatment, preference should be given to herbal blends, rather than individual species of plant-based raw materials.

4. The optimal number of different types of raw materials in a collection should not exceed 3–5.

5. The composition of the collection should include 2–3 types of plant-based raw materials with the same main effect, but with different concomitant ones.

6. It is recommended to have several collections of different plants with a single-directional effect, which, to prevent addiction, should be alternated for 2–3 months for 10–15 days each.

7. When using only one collection, after 1 month it is necessary to take a break for 10–15 days.

8. In the absence of a positive effect from the collection after 2 weeks, it should be replaced with another.

The correct dosage of raw materials and herbal preparations plays an important role [3].

Of the herbal medicines, combined preparations containing a large number of active



substances with different points of application are recommended for use.

In recent years, the possibilities of using herbal medicines for therapeutic and prophylactic purposes, which are specially designed for use in infants and young children, have significantly expanded.

The aim

To investigate and analyze information sources of thematic focus, which included an analysis of the development of gastrointestinal functional disorders and the role of phyto-therapeutic correction in treatment.

Materials and methods

A systematic information search and analysis of literature sources was carried out, including publications over the past ten years in the databases PubMed, Scopus and Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials.gov, UpToDate/DynaMed, Vernadsky National Library, professional Ukrainian journals (according to the requirements of the Higher Attestation Commission, Ministry of Education and Science). The selection of articles was carried out by keywords.

Results

The active substances that make up medicinal plants determine their medicinal properties. Essential oils are part of plants such as peppermint (*Mentha piperita*), common oregano (*Oreganum vulgare*) and common tansy (*Tanacetum vulgare*). Essential oils are multicomponent mixtures of volatile oily organic substances belonging to the class of terpenoids. They are called essential for their volatility and characteristic odor, and oils for their oily consistency. The role of oils in plant life and the reasons for their formation are still subject to study. It is assumed that they serve to protect plants from diseases and pests, and their aroma attracts insects and thereby promotes pollination of flowers [4].

The biological effects of essential oils are extremely diverse. In general, they have the following effects: bacteriostatic, antiseptic, antispasmodic, choleric, diuretic, immunostimulating, fungicidal. Essential oils are able to improve the functioning of the gastrointestinal tract and improve appetite due to the presence of aromatic bitterness in them. Under the influence of bitterness, the secretion of saliva, gastric juice, bile, pancreatic secretion increases, the activity of enzymes rises and thereby the entire process

of food digestion improves. As a result, the feeling of fullness, bloating decreases, and bowel movements improve [4].

Peppermint essential oil belongs to monocyclic monoterpenoids, the oxygen derivatives of which are menthol alcohol (41-64%), ketones, menthone (9-25%), and carvone.

Peppermint essential oil has the ability to stimulate digestion by increasing intestinal peristalsis, gastrointestinal motility, and secretion of digestive glands, thereby contributing to faster digestion of food and emptying of the stomach and intestines. Menthol, when applied to the mucous membrane of the digestive tract, stimulates cold receptors and causes a feeling of cold: the superficial blood vessels narrow, and the vessels of the internal organs dilate, while a local anesthetic effect on the digestive organs is observed [5,6].

The composition of *Oreganum vulgare* essential oil includes: anethole, thymol, and corvacrol [6]. These are natural substances, aromatic compounds that, according to biosynthetic characteristics, belong to isoprenoids, despite their phenolic structure.

The composition of *Tanacetum vulgare* essential oil includes bicyclic monoterpenoids: α - and β -thujone, borneol, thujol, pinene, and l-camphor [7,8].

Thujone relaxes the muscles of roundworms and pinworms, helping them to be eliminated from the body. In addition, the essential oil of *Tanacetum vulgare* has an antibacterial effect.

Flavonoids, contained in tansy (*Tanacetum vulgare*) and hyssop (*Hyssopus officinalis*), are biologically active substances of a phenolic nature, the molecule of which consists of two phenolic residues connected by a propane link, which can be closed into an oxygen heterocycle. They got their name from the Latin word "flavus" (yellow), because the first flavonoids isolated from plants had a yellow color. In their pure form, flavonoids are yellow, red, blue or colorless crystalline substances. Depending on the structure and degree of oxidation, they are divided into flavonols, flavones, flavonones, catechins, anthocyanins, etc. In plants, flavonoids are represented by glycosides (the most famous is rutin), and are also found in the form of aglycones (quercetin – at least 2,5% in common tansy) [7,8].

Flavonoids of *Hyssopus officinalis* are represented by compounds as diosmin, hyssopin and hesperidin. Flavonoids have a wide spectrum of biological action. By changing the activity of many



enzymes (transport ATPases, phosphodiesterases, cyclic nucleotides, protein kinases, phospholipases, etc.), plant flavonoids affect immunological, secretory, excretory, contractile and motor processes, they are characterized by choleric, spasmolytic, diuretic, cardioprotective, anti-inflammatory, hypotensive and hypoazotemic activity, stimulate protein synthesis with accelerated regeneration of damaged tissues, have a membrane-stabilizing effect (contribute to the stabilization and normalization of membrane functions in general and, in particular, of hepatocytes) [9].

Flavonoids participate in redox processes, perform antioxidant functions (prevent the occurrence of bioreactive oxygen species and neutralize them by peroxidation of lipids and the formation of chelate complexes with metals). The P-vitamin activity is the most studied effect of flavonoids, the mechanism of action lies in reduction of hyaluronidase level by compounds with P-vitamin action, prevention of oxidation of ascorbic acid and adrenaline, which increase the strength of blood vessels and capillaries. It is believed that the use of plant flavonoid preparations is a factor in the prevention of diseases of the stomach, liver, and cardiovascular system. Plant flavonoids are well absorbed in the digestive tract, the maximum concentration in the blood is determined within 30-60 minutes. They are distributed in the body unevenly: they accumulate in large quantities in the liver and kidneys. Metabolism is carried out in the liver, excreted from the body mainly with bile, to a lesser extent with urine [10,11].

Tannins - are found in plants such as hyssop (*Hyssopus officinalis*), tansy (*Tanacetum vulgare*) and oregano (*Oreganum vulgare*), are plant polyphenolic compounds that have the ability to interact with collagen to form structures that are resistant to the process of decay.

Tannins have antioxidant, anti-inflammatory, detoxifying, antiulcerogenic properties. They form a protective film on the mucous membrane of the biliary system, relieving symptoms of inflammation [10,11,12,13].

Polysaccharides are polymeric carbohydrates built from monosaccharides linked by glycosidic bonds, forming linear or branched chains. Inulin from *Echinacea purpurea* belongs to homopolysaccharides (built from residues of one monosaccharide - D-fructose). It exhibits bifidogenic activity and immune modulating properties, enhances glycolysis, regulates lipid metabolism and is used in therapeutic and prophylactic nutrition to normalize carbohydrate metabolism [14].

Inulin, entering the gastrointestinal tract, is split by hydrochloric acid and enzymes into fructose molecules and fructose chains, which penetrate into the blood vessels. The part of inulin that remains unsplit is quickly excreted, having previously bound such substances as heavy metals, radionuclides, cholesterol crystals, and various toxic compounds. In addition, inulin is able to stimulate the contractile ability of the intestinal wall [15,16,17]. Natural fructose, which inulin consists of, is able to participate in the same metabolic processes as glucose and fully replace it in situations where glucose is not absorbed by cells. Phenolcarboxylic acids and their derivatives - echinacoside (glucoside of 2,3-O-dicaffeoyl tartaric acid), chicory (2,3,3'-O-dicaffeoyl tartaric acid) and chlorogenic acids - have antimicrobial and immune modulating effects.

Common tansy (*Tanacetum vulgare*) contains chlorogenic acid, which also belongs to phenolic compounds, it is an intermediate in the synthesis of lignin from amino acids. Chlorogenic acid is considered a growth regulator and a protective factor against some microorganisms. Oxycinnamic acids - contained in *Echinacea purpurea*, have detoxifying and anti-inflammatory properties [18].

Phytosterols are sterols isolated from the unsaponifiable part of plant lipids (animal sterols include cholesterol). *Echinacea purpurea* is rich in phytosterols. They are found in plants both in free form and in combination with carbohydrates, fatty acids, and are optically active crystalline substances. Organic acids of common tansy enhance the secretion of bile and pancreatic juice, saliva, participate in metabolism, and maintain acid-base balance; have the ability to restore normal intestinal microflora, prevent the development of fermentation processes [19].

Vitamins are low-molecular organic compounds of various chemical structures, necessary in small quantities for normal metabolism and vital activity of living organisms. Ascorbic acid (vitamin C) is contained in most components of herbal teas to improve digestion (*Echinacea purpurea*, *Oreganum vulgare*, *Hyssopus officinalis*) - is a crystalline substance, well soluble in water and alcohol and insoluble in organic solvents, is an unstable compound that is easily oxidized. Plants contain only the physiologically active cis-isomer of ascorbic acid. It regulates redox processes in the body, carbohydrate metabolism, blood clotting, normalizes capillary permeability, participates in tissue regeneration and the formation of steroid hormones, in the synthesis of collagen



and procollagen. Ascorbic acid is a catalyst for the transfer of hydrogen ions and activates the activity of a significant number of enzymes. It is used as a general strengthening, anti-inflammatory, antioxidant, and antiulcer agent [20].

The provitamin of retinol (vitamin A), carotene, is a component of peppermint. Carotene is a tetraterpene (C₄₀H₆₄) in its structure and occurs in the form of three isomers: α-, β-, γ-carotene, among which the β-isomer is the most common. In plants, it is found together with chlorophyll in the form of water-soluble protein complexes or in droplets of fatty oil. In the human body, under the action of enzymes, β-carotene breaks down to form two molecules of vitamin A. [21]. Carotene has a protective effect on the mucous membranes and epithelial cells of the gastrointestinal tract, is necessary for the production of mucus and protective immune factors.

Peppermint (*Mentha piperita*) is a source of the following essential (essential for life) trace elements [22]:

1. copper (Cu) - is a component of many enzymes, coenzymes, hormones, respiratory pigments, participates in the process of tissue respiration, anabolic processes, synthesis of hemoglobin and other iron porphyrins, skin pigments. In addition, copper participates in the body's antioxidant defense system as a cofactor of the enzyme superoxide dismutase by neutralizing free oxygen radicals.

2. molybdenum (Mo) - is a component of enzymes that play a role in urea metabolism, retains fluoride in the body and prevents caries.

3. chromium (Cr) – regulates blood sugar levels, participates in the regulation of lipid synthesis and carbohydrate metabolism, in the functioning of blood vessels and the regulation of heart muscle function, promotes the integrity of nucleic acid molecules and the removal of toxins, heavy metals, radionuclides from the body.

4. nickel (Ni) – participates in redox processes, respiration, and hematopoiesis.

Conclusions

Thus, after reviewing the scientific literature, it can be stated that functional diseases of the digestive system occupy a significant place in the structure of childhood morbidity and are most often found in young children. This is facilitated by age-related anatomical and physiological features of the digestive tract, immaturity of regulatory systems and high metabolic stress.

The problem of functional dyspepsia is of great interest, which is associated with the significant prevalence of dyspeptic disorders among young children, the presence of unspecified questions regarding the etiology and pathogenesis of the disease, as well as the complexity and ambiguity of approaches to their diagnosis and treatment, which require further study. Given the functional nature of the disease, it should be considered appropriate to use herbal remedies in the complex treatment of functional dyspepsia, which have a mild effect and cause a small number of side effects. The phytotherapeutic method of treatment is physiological, structural, well-balanced, systematic, has low toxicity and minimal side effects. The variety of biologically active substances that are part of plants determines their optimal effect on various organs and systems of the body, mobilization of defenses, regulation of physiological functions [23]. The expediency of the phytotherapeutic method of treatment in children is confirmed by a number of circumstances: problems of prevention and treatment of allergic diseases, the possibility of widespread use of phytotherapy for the prevention of exacerbations of chronic diseases, great prospects for the study and use of medicinal plants in the clinic [24].

Conflict of interest: The authors report the absence of any conflict of interest.

REFERENCES

1. Hreyda N. Fitoterapiya: konspekt lektsiy. [Phytotherapy: lecture notes] Luts'k, 2023; 77c. (In Ukrainian)
2. Koshovyy OM, Koval'ova AM, Il'yina TV Farmakohnoziya ta resursoznavstvo likars'kykh roslyn. [Pharmacognosy and resource science of medicinal plants] Kh.: NPhA. 2020; 124 s. (In Ukrainian)
3. Hensel A, Bauer R, Heinrich M et al. Rationalising Optimal Dosing of Phytotherapeutics For Use In Children: Current Status– Potential Solutions– Actions Needed. *Planta Med* 2024; 90:416–425.
4. Koval'ov VM, Pavliy OI, Isakova TI Farmakohnoziya z osnovamy biokhimiyyi roslyn. [Pharmacognosy with the basics of plant biochemistry]. Kharkiv "Prapor". 2000. 704 s. (In Ukrainian)
5. Thapa S, Luna RA, Chumpitazi BP, Oezguen N, Abdel-Rahman SM, Garg U, Musaad S, Versalovic J, Kearns GL, Shulman RJ. Peppermint oil effects on the gut microbiome in children with functional abdominal pain. *Clin. Transl. Sci.* 2022; 15:1036–1049. doi: 10.1111/cts.13224
6. Zhao H, Ren S, Yang H, Tang S, Guo C, Liu M, Tao Q, Ming T, Xu H. Peppermint essential oil: Its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application. *Biomed. Pharmacother.* 2022; 154:113559. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113559



7. Mukonowenzou NC, Adeshina KA, Donaldson J et al. Phytochemicals, and Their Impacts on the Maturation of the Gastrointestinal Tract. *Front Physiol.* 2021 Jul 30;12:684464. doi: 10.3389/fphys.2021.684464
8. Koshovyy OM. *Konspekt lektsiy dlya pidhotovky do ispytu z farmakohnoziyi.* [Lecture notes for preparing for the exam in pharmacognosy]. Kharkiv: National University of Pharmacy. 2019.84 p. (In Ukrainian)
9. Atazhanova G, Ishmuratova M, Levaya Y, Smagulov M, Lakomkina Y. The Genus *Hyssopus*: Traditional Use, Phytochemicals and Pharmacological Properties. *Plants (Basel).* 2024 Jun 18;13(12):1683. doi: 10.3390/plants13121683
10. Soltani S, Shakeri A, Iranshahi M et al. Review of the Phytochemistry and Antimicrobial Properties of *Origanum vulgare* L. and Subspecies. *Iran J Pharm Res.* 2021 Spring;20(2):268-285. doi: 10.22037/ijpr.2020.113874.14539
11. Khatib S, Sobeh M, Faraloni C, Bouissane L. *Tanacetum* species: Bridging empirical knowledge, phytochemistry, nutritional value, health benefits and clinical evidence. *Front Pharmacol.* 2023 Apr 20;14:1169629. doi: 10.3389/fphar.2023.1169629
12. Ak G, Gevrenova R, Sinan KI, Zengin G, Zheleva D, Mahomoodally MF. et al. *Tanacetum vulgare* L. (Tansy) as an effective bioresource with promising pharmacological effects from natural arsenal. *Food Chem. Toxicol.* 2021;153, 112268. 10.1016/j.fct.2021.112268
13. Jafari Khorsand G, Morshedloo MR, Mumivand H. et al. Natural diversity in phenolic components and antioxidant properties of oregano (*Origanum vulgare* L.) accessions, grown under the same conditions. *Sci Rep.* 2022;12:5813. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09742-4>
14. Lin R, Zhi C, Su Y, Chen J, Gao D, Li S, Shi D. Effect of Echinacea on gut microbiota of immunosuppressed ducks. *Front Microbiol.* 2023 Jan 5;13:1091116. doi: 10.3389/fmicb.2022.1091116
15. Bekebrede AF, Keijer J, Gerrits WJJ, Boer VCJ. The molecular and physiological effects of protein-derived polyamines in the intestine. *Nutrients.* 2020;12:197. 10.3390/nu12010197
16. Dingo G, Brito A, Samouda H, Iddir M, La Frano M, Bohn T. Phytochemicals as modifiers of gut microbial communities. *Food Funct.* 2020;11:8444–8471. 10.1039/d0fo01483d
17. Bobkova IA, Varlakhova LV. *Farmakohnoziya: pidruchnyk, 3-ye vydannya* [Pharmacognosy: textbook, 3rd edition]. Kyiv: VSV "Medicine". 2018. 504 s. (In Ukrainian)
18. Sayre CL, Yellepeddi VK, Job KM, Krepkova LV, Sherwin CMT, Enioutina EY. Current use of complementary and conventional medicine for treatment of pediatric patients with gastrointestinal disorders. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1051442. doi: 10.3389/fphar.2023.1051442.
19. Garbarets M, Garbarets N, Zakhariya A. *Likars'ki roslyny i zdorov'ya dytyny* [Medicinal plants and child health]. 2009.336 s. (In Ukrainian)
20. Burlou-Nagy C, Bănică F, Jurca T, Vicaș LG, Marian E, Muresan ME, Bácskay I, Kiss R, Fehér P, Pallag A. *Echinacea purpurea* (L.) Moench: Biological and Pharmacological Properties. A Review. *Plants (Basel).* 2022 May 5;11(9):1244. doi: 10.3390/plants11091244.
21. Prylutska SV, Hryniuk II, Tkachenko TA. *Biokhimiya: navchal'nyy posibnyk* [Biochemistry: a textbook]. Kyiv: NUBIP, 2022. 193s (In Ukrainian)
22. Arora S, Sharma A. Exploring the Role of *Mentha* in Gut Microbiota: A Modern Perspective of an Ancient Herb. *Recent Adv. Food Nutr. Agric.* 2023;14:94–106.
23. Kelber O, Bauer R, Kubelka W. Phytotherapy in Functional Gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases.* 2017;35:36-42.
24. Freire CJ, Barbosa LRS, Costa JG et al. Phytotherapy in pediatrics: the production of knowledge and practices in Primary Care. *Rev Bras Enferm.* 2018;71(Suppl 1):637-45. [Thematic Issue: Contributions and challenges of nursing practices in collective health] DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0436>

Дата первинного надходження рукопису: 02.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 09.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.

УДК 616.915-053.2-036.1(477.87):614.47
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.29-34

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОРУ В ДІТЕЙ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСУ (НА ПРИКЛАДІ ЗАКАРПАТСЬКОЇ ОБЛАСТІ)

Іванина І. М.^{1,2}, (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8851-749X>),
Брич В. В.¹ (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3741-6002>)

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет здоров'я та фізичного виховання, кафедра наук про здоров'я;

² ДУ «Закарпатський обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», м. Ужгород

Резюме. Вступ. Кір залишається актуальною проблемою громадського здоров'я, особливо в умовах недостатнього охоплення плановою вакцинацією та формування неімунного прошарку серед дитячого населення.

Мета дослідження. Проаналізувати вплив вакцинального статусу на клінічний перебіг і розвиток ускладнень кору на основі епідеміологічного аналізу випадків захворювання серед дітей Закарпатської області.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз 367 верифікованих випадків кору серед дітей віком до 17 років включно. Використано методи: епідеміологічний, клініко-анамнестичний, описової статистики. Оцінювалися вікові характеристики, вакцинальний статус, клінічні прояви, ускладнення, рівень госпіталізації та джерела інфекції.

Результати дослідження. Захворюваність на кір у 2024–2025 роках була переважно зосереджена серед дітей раннього та дошкільного віку, що свідчить про зміщення епідемічного процесу в бік молодших вікових категорій. Встановлено, що 92,4 % випадків захворювання припадали на дітей без завершеного курсу вакцинації. Клінічний перебіг кору мав класичний характер, проте у нещеплених дітей частіше реєструвалися виражені системні та респіраторні симптоми. Ускладнення кору були виявлені у 20,2 % хворих, найчастішим з яких була пневмонія (13,9 %). Рівень госпіталізації був надзвичайно високим і становив 91,8 %, при цьому достовірно залежав від вакцинального статусу.

Висновки. Отримані результати підтверджують значення вакцинації у зниженні тяжкості перебігу кору та потреби у стаціонарному лікуванні. Забезпечення повного вакцинального захисту дітей та реалізація активних стратегій імунпрофілактики є ключовими умовами профілактики спалахів кору.

Ключові слова: кір, діти, вакцинація, вакцинальний статус, ускладнення, госпіталізація, громадське здоров'я.

Clinical and epidemiological features of measles course in children depending on vaccination status (a case study of the Zakarpattia region)

Ivanyna I.M., Brych V.V.

Abstract. Introduction. Measles remains a major public health concern, particularly given insufficient routine vaccination coverage and the formation of a non-immune cohort among the pediatric population

The aim of the study. To analyze the impact of vaccination status on the clinical course and development of measles complications based on an epidemiological analysis of pediatric cases in the Zakarpattia region.

Materials and methods. A retrospective analysis of 367 laboratory-confirmed measles cases among children aged up to 17 years was conducted. The following methods were used: epidemiological, clinical-anamnestic, and descriptive statistical analysis. Age characteristics, vaccination status, clinical manifestations, complications, hospitalization rates, and sources of infection were assessed.

Results of the study. Measles incidence in 2024–2025 was predominantly concentrated among infants and preschool-aged children, indicating a shift of the epidemic process toward younger age groups. It was found that 92.4 % of measles cases occurred in children without a completed vaccination course. Although the clinical



course of measles was generally typical, unvaccinated children more frequently exhibited pronounced systemic and respiratory symptoms. Measles-related complications were identified in 20.2 % of patients, with pneumonia being the most common (13.9 %). The hospitalization rate was extremely high (91.8 %) and was significantly associated with vaccination status.

Conclusions. The obtained results confirm the importance of vaccination in reducing the severity of measles and the need for inpatient care. Ensuring complete vaccination coverage among children and implementing active immunization strategies are key measures for preventing measles outbreaks.

Key words: measles, children, vaccination, vaccination status, complications, hospitalization, public health.

Вступ

Епідеміологія кору суттєво варіює в різних регіонах світу та безпосередньо залежить від рівня охоплення імунізацією, оскільки до впровадження масових програм вакцинації кір спричиняв близько 2,6 мільйона смертей [1]. Попри значні глобальні зусилля щодо ерадикації кору, у багатьох країнах відзначається збереження або зростання захворюваності: у 2024 році до Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було повідомлено про 395 521 підтверджений випадок, а станом на вересень 2025 року – зареєстровано 164 582 випадки [2].

В Україні ризик спалахів кору є значно підвищеним через низький рівень охоплення вакцинацією та воєнні дії, що викликає необхідність термінових заходів для усунення прогалин в імунізації, покращення сприйняття вакцинації населенням, активізації обміну інформацією, підвищення громадської обізнаності та розвитку ефективних стратегій громадського здоров'я, завдяки яким можна зменшити ризик виникнення епідемічних спалахів кору [3].

За даними ВООЗ, для запобігання великим спалахам рівень охоплення населення двома дозами вакцини проти кору має становити не менше 95 % [4]. У 2021 році завдяки активним заходам системи охорони здоров'я України вдалося досягнути охоплення вакцинацією до рівня 88 %, однак у 2022 році внаслідок війни він знизився до 74 % [3,5]. Сучасні реалії громадського здоров'я в Україні демонструють виклики, що заважають досягненню цільових показників імунізації: від антивакцинальних настроїв до об'єктивних перешкод, спричинених воєнними діями та масовою внутрішньою міграцією населення.

Важливо, що кір є небезпечним не лише через гострий перебіг, а й через можливість розвитку серйозних ускладнень, серед яких найчастіше реєструються пневмонії та ураження центральної нервової системи. Ризик тяжкого перебігу та ускладнень зростає у невакцинованих осіб і дорослих, які не мають сформованого імунітету.

Науковий інтерес становить не лише кількісний показник захворюваності, а й якісна характеристика перебігу інфекції. Результати клінічних досліджень у різних регіонах свідчать, що переважна більшість випадків кору серед дитячого і дорослого населення припадає на невакцинованих осіб, для яких характерні більш тяжкий перебіг захворювання, вища частота ускладнень і підвищена потреба в госпіталізації порівняно з вакцинованими дітьми [6–9]. Єдиним надійним і науково доведеним методом профілактики залишається вакцинація. Актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю поглибленого аналізу впливу вакцинації на перебіг та наслідки кору в сучасних умовах.

Мета дослідження

Проаналізувати вплив вакцинального статусу на перебіг та розвиток ускладнень кору на основі епідеміологічного аналізу зареєстрованих випадків серед дітей Закарпатської області у 2024–2025 роках, а також визначити значення вакцинації для профілактики тяжких форм захворювання.

Матеріали та методи

Робота базується на ретроспективному аналізі даних про захворюваність на кір у Закарпатській області у 2024 і 2025 роках. Об'єктом дослідження стали 367 верифікованих випадків захворювання кору серед дітей (до 17 років включно) з врахуванням таких характеристик: вікових категорій (до 1 року, 1–5 років, 6–17 років); щеплювального статусу (0, 1 або 2 дози вакцини КПК); клінічних проявів (висип, лихоманка, нежить, кашель, кон'юнктивіт, лімфаденопатія); ускладнень (пневмонія, енцефаліт, діарея, інші); джерела інфекції. Основними джерелами інформації слугували: карти епідеміологічного розслідування вогнища інфекційного захворювання (форма № 357/о); дані про профілактичні щеплення (форма № 063/о); статистичні звіти про інфекційну захворюваність (форма №1). У роботі було використано такі методи: епідеміологічний метод; клініко-анамнестич-

ний метод (вивчення вакцинального анамнезу хворих і клінічних проявів (лихоманка, висип, кашель тощо); описової статистики. Для детального аналізу впливу імунопрофілактики на перебіг хвороби всі пацієнти були розподілені на три групи залежно від вакцинального статусу (згідно з даними форм № 063/о).

Результати досліджень

Аналіз епідеміологічної ситуації у Закарпатській області за період 2024–2025 рр. свідчить про збереження високої інтенсивності епідемічного процесу кору серед дітей. Загалом було проаналізовано 367 випадків захворювання, з яких 203 (55,3 %) зареєстровано у 2024 році та 164 (44,7 %) – у 2025 році (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл випадків кору за віковими групами (0–17 років), 2024–2025 рр.

Вікова група, років	Роки		Всього	
	2024	2025	абс.	%
До 1 року	22	31	53	14,4 %
1–4 роки	89	98	187	50,9 %
5–9 років	50	28	78	21,2 %
10–14 років	28	6	34	9,3 %
15–17 років	14	1	15	4,1 %
Разом	203	164	367	100 %

У 2024–2025 роках епідемічний процес кору в Закарпатській області був чітко сконцентрований серед дітей раннього та дошкільного віку. Найбільшу частку випадків становили діти віком 1–4 роки (50,9 %) та до 1 року (14,4 %), які разом сформували 65 % усіх захворювань. У 2025 році відзначалося зміщення захворюваності у бік молодших вікових груп на тлі різкого зменшення кількості випадків серед дітей 10–17 років, що зумовило статистично значущу зміну вікової структури

($p < 0,001$). Така динаміка відображає накопичення неімунного прошарку серед дітей, які ще не отримали повного курсу планової вакцинації, та підкреслює критичну роль своєчасної імунопрофілактики у перші роки життя.

Для наочного відображення вікових особливостей епідемічного процесу кору та порівняння структури захворюваності у 2024 і 2025 роках проведено графічну візуалізацію розподілу випадків за окремими віковими категоріями (рис. 1).

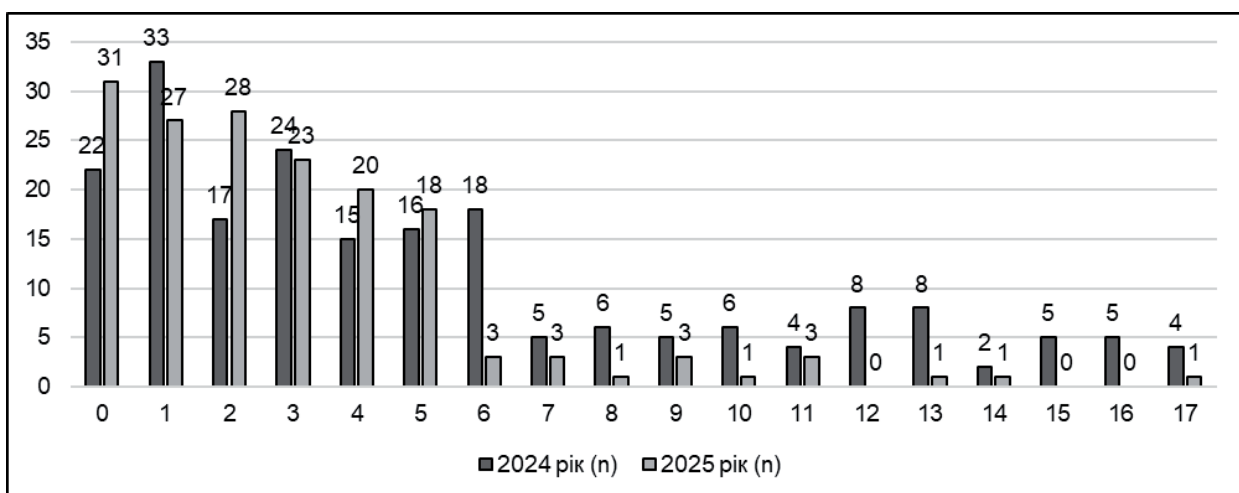


Рис. 1. Розподіл випадків кору серед дітей віком 0–17 років у Закарпатській області в 2024–2025 рр.

Діаграма дозволяє детально продемонструвати зміни інтенсивності захворюваності за кожним роком життя дитини, що дає змогу чітко простежити зміщення епідемічного процесу в бік молодших вікових груп.

Аналіз епідемічного процесу показав, що 248 випадків (67,6 %) були місцевими, тобто зараження відбулося всередині громади чи закладу, тоді як у 119 випадках (32,4 %) джерело інфекції залишалося невідомим. Однією



з ключових особливостей досліджуваного періоду є висока частка групових осередків: значна кількість випадків була безпосередньо пов'язана зі спалахами, які переважно виникали в організованих колективах, що свідчить про інтенсивну внутрішню циркуляцію вірусу кору серед дитячого населення.

Розподіл хворих дітей за вакцинальним статусом виявив, що більше половини з них – 204 особи (55,6 %) – не мали жодного щеплення КПК. Частково щеплені (1 доза) – 135 осіб (36,8 %), повністю щеплені (2 дози) – лише 28 осіб (7,6 %). Таким чином, 92,4 % усіх випадків

захворювання припадає на дітей, які не мають завершеного курсу імунізації. Особливо вразливою групою залишаються діти віком 1–5 років (102 випадки без жодної дози), що підкреслює необхідність суворого дотримання термінів первинної вакцинації. Отримані дані підтверджують, що недостатній рівень колективного імунітету в закладах освіти та громадах є критичним фактором швидкого поширення кору.

Клінічний перебіг кору мав класичний характер у більшості хворих, проте інтенсивність симптомів залежала від імунного статусу (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих на кір залежно від вакцинального статусу (n=367)

Клінічні симптоми	Всього (n=367)	0 доз вакцини (n=204)	1 доза вакцини (n=135)	2 дози вакцини (n=28)
Лихоманка	361 (98,4 %)	200 (98,0 %)	135 (100 %)	26 (92,8 %)
Нежить	322 (87,7 %)	177 (86,8 %)	120 (88,9 %)	25 (89,3 %)
Кашель	268 (73,0 %)	168 (82,4 %)	78 (57,8 %)	22 (78,5 %)
Кон'юнктивіт	204 (55,6 %)	113 (55,4 %)	79 (58,5 %)	12 (42,9 %)
Лімфаденопатія	4 (1,1 %)	4 (2,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Аналіз клінічної симптоматики кору серед дітей віком 0–17 років засвідчив, що захворювання у більшості випадків перебігало з типовими системними та катаральними проявами. Лихоманка була провідним клінічним симптомом і реєструвалася у 98,4 % пацієнтів, що підтверджує її ключову роль у клінічній діагностиці кору. Водночас встановлено статистично значущу залежність частоти лихоманки від вакцинального статусу ($p=0,041$): у дітей, які отримали дві дози вакцини, її частота була нижчою порівняно з нещепленими та частково вакцинованими, що свідчить про пом'якшення системної запальної відповіді за наявності сформованого імунного захисту.

Нежить як один із основних катаральних симптомів кору спостерігався у 87,7 % дітей і не демонстрував статистично значущих відмінностей між вакцинальними групами ($p=0,815$), що вказує на відносну незалежність цього прояву від кількості отриманих доз вакцини. Натомість кашель мав виражену залежність від вакцинального статусу ($p<0,001$): він значно частіше реєструвався серед нещеплених дітей (82,4 %) порівняно з дітьми, які отримали одну дозу вакцини (57,8 %), що може свідчити про зменшення ураження нижніх дихальних шляхів при наявності поствакцинального імунітету.

Кон'юнктивіт, який є характерною ознакою кору, відзначався у понад половини дітей (55,6 %), однак його частота не мала достовірних відмінностей між вакцинальними групами ($p=0,315$), хоча простежувалася тенденція до нижчих показників серед повністю вакцинованих дітей. Лімфаденопатія загалом реєструвалася рідко (1,1 %) та не продемонструвала зв'язку з вакцинальним статусом, що свідчить про її обмежену клінічну значущість у структурі симптомів кору в досліджуваній популяції.

Загалом отримані результати підтверджують, що вакцинація проти кору не запобігає виникненню основних клінічних ознак захворювання, однак асоціюється зі зниженням частоти та вираженості окремих системних і респіраторних симптомів, що свідчить про її модифікувальний вплив на перебіг інфекції та потенційне зменшення ризику тяжких ускладнень і потреби в інтенсивному лікуванні.

Аналіз ускладнень кору засвідчив чітку тенденцію до зростання тяжкості перебігу захворювання серед нещеплених дітей (табл. 3). За результатами аналізу встановлено, що ускладнення кору загалом були зареєстровані у 20,2 % дітей (72 із 367), серед яких найчастішим ускладненням була пневмонія (13,9 %), тоді як діарея (2,7 %), інші ускладнення (2,7 %)



та енцефаліт (0,3 %) траплялися значно рідше, а переважна більшість пацієнтів потребувала

госпіталізації (91,8 %), що свідчить про потенційно тяжкий перебіг кору в дитячому віці.

Таблиця 3

Ускладнення кору в дітей віком 0–17 років залежно від кількості отриманих вакцин

Ускладнення	Всього (n=367)	0 доз вакцини (n=204)	1 доза вакцини (n=135)	2 дози вакцини (n=28)
Пневмонія	51 (13,9 %)	24 (11,8 %)	24 (17,8 %)	3 (10,7 %)
Діарея	10 (2,7 %)	3 (1,5 %)	6 (4,4 %)	1 (3,6 %)
Енцефаліт	1 (0,3 %)	1 (0,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Інші ускладнення	10 (2,7 %)	8 (3,9 %)	2 (1,5 %)	0 (0,0 %)
Будь-які ускладнення	72 (20,2 %)	36 (17,6 %)	32 (23,7 %)	4 (14,3 %)
Госпіталізація	337 (91,8 %)	192 (94,1 %)	124 (91,9 %)	21 (75,0 %)

Аналіз ускладнень кору серед дітей залежно від вакцинального статусу не виявив статистично значущих відмінностей між групами щодо більшості окремих ускладнень, зокрема пневмонії, діареї, енцефаліту та інших ускладнень ($p > 0,05$). Частота будь-яких ускладнень коливалася від 14,3 % серед повністю вакцинованих до 23,7 % серед дітей, які отримали одну дозу вакцини, однак ці відмінності не досягали рівня статистичної значущості ($p = 0,296$).

Водночас показник госпіталізації достовірно залежав від вакцинального статусу ($p = 0,002$): найвищий рівень стаціонарного лікування зафіксовано серед нещеплених дітей (94,1 %), дещо нижчий – серед дітей з однією дозою вакцини (91,9 %), і найнижчий – серед повністю вакцинованих (75,0 %). Загалом у регіоні було госпіталізовано 91,8 % всіх захворюлих дітей на кір, з яких невакциновані склали 57,0 %, з однією дозою вакцини – 36,8 %, з двома дозами – тільки 6,2 %. Подібна структура вакцинального статусу госпіталізованих випадків відзначається і за даними країн Європейського Союзу та Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) за 2024 рік, де серед госпіталізованих переважали невакциновані особи (82 %), тоді як 7 % мали одну дозу вакцини і лише 3 % – дві або більше доз [10]. Водночас загальний рівень госпіталізації в країнах ЄС/ЄЕЗ був нижчим і становив 79 %, що, ймовірно, пов'язано з охопленням ширшого вікового діапазону, тоді як у нашому дослідженні аналіз обмежувався дитячим населенням, для якого характерний вищий ризик тяжкого перебігу захворювання та потреби у стаціонарному лікуванні.

Отримані результати переконливо підтверджують визначальну роль вакцинації проти кору у формуванні захисту дитячого

населення від тяжкого перебігу захворювання та його ускладнень. Концентрація понад 90 % випадків серед дітей без завершеного курсу імунізації свідчить про критичний вплив імунних прогалин на підтримання епідемічного процесу. Особливо показовим є зсув захворюваності у бік дітей раннього та дошкільного віку, що збігається з періодами до отримання першої або другої дози вакцини КПК. Це вказує не лише на індивідуальний ризик для нещеплених дітей, а й на недостатній рівень колективного імунітету в організованих дитячих колективах, що створює умови для швидкої внутрішньої циркуляції вірусу та виникнення групових спалахів.

З позицій громадського здоров'я отримані дані підкреслюють необхідність системного підходу до профілактики кору, який має поєднувати своєчасне виконання Національного календаря щеплень, активні кампанії наздоганяючої імунізації та ефективну комунікацію з батьками щодо безпеки і користі вакцинації. Високий рівень госпіталізації, особливо серед нещеплених дітей, свідчить про значне навантаження на стаціонарну ланку охорони здоров'я, яке могло б бути істотно зменшене за умови досягнення рекомендованого рівня охоплення двома дозами вакцини не менше 95 %. Таким чином, вакцинацію проти кору слід розглядати не лише як індивідуальний захист, а як ключовий інструмент громадського здоров'я, здатний запобігати спалахам, зменшувати тягар тяжких форм захворювання та забезпечувати епідемічну безпеку дитячого населення.

Висновки

У 2024–2025 роках у Закарпатській області зберігалася висока захворюваність на



кір серед дітей, при цьому 92,4 % усіх випадків припадали на дітей без завершеного курсу вакцинації КПК. Клінічний перебіг захворювання у більшості випадків мав класичний характер, однак у нещеплених дітей частіше реєструвалися виражені системні та респіраторні прояви. Ускладнення кору були зафіксовані у 20,2 % хворих, найчастішим з яких залишалася пневмонія, а рівень госпіталізації був надзвичайно високим і становив 91,8 %. Встановлено достовірний зв'язок між вакцинальним статусом і потребою у стаціонарному лікуванні, що підтверджує захисну роль повної вакцинації щодо тяжкого перебігу кору.

Отримані результати свідчать, що недостатній рівень охоплення вакцинацією створює умови для активної циркуляції вірусу

кору та формування групових осередків у дитячих колективах, що становить суттєву загрозу громадському здоров'ю. Висока частка госпіталізацій зумовлює значне навантаження на систему охорони здоров'я та підкреслює необхідність посилення профілактичних заходів на рівні громад. Таким чином, забезпечення охоплення вакцинацією КПК, активне виявлення та довакцинація нещеплених дітей, а також реалізація цілеспрямованих стратегій громадського здоров'я є ключовими умовами запобігання спалахам кору та зниження медичних і соціальних наслідків захворювання.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kondamudi NP, Tobin EH, Waymack JR. Measles. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 May 5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448068/>
2. Lertamornkitti N, Britton PN. Measles is misery: a brief update for paediatricians. *Paediatr Respir Rev.* 2025. doi:10.1016/j.prrv.2025.10.003
3. Orsini D, Martini M. Measles: a new danger for Ukraine's children! The need for an effective and timely vaccination prevention campaign for an insidious disease that comes from afar. *J Prev Med Hyg.* 2023;64(2):E204-E208. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.2.2996
4. World Health Organization (WHO). Immediate and targeted catch-up vaccination needed to avert measles resurgence; Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/10-02-2023-immediate-and-targeted-catch-up-vaccination-needed-to-avert-measles-resurgence>
5. Holt E. Experts warn over potential for measles in Ukraine. *Lancet.* 2023;401(10378):719. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00436-1
6. Ilchenko VI, Syzova LM, Pikul KV, Dvornyk IL, Muravlova OV. Comparative analysis of clinical and laboratory characteristics of measles in vaccinated and unvaccinated children in the Poltava region (Ukraine). *Wiadomosci Lek.* 2022;75(1):11-5. doi:10.36740/wlek202201102
7. Mohamud AK, Ahmed OA, Ali IA, Dirie NI. Demographical, clinical, and complication differences between vaccinated and unvaccinated hospitalized children with measles in Mogadishu Somalia. A hospital-based retrospective cohort study. *Ann Med Amp Surg.* 2023; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/ms9.0000000000000672
8. Marchenko OH, Koval TI, Iziumska OM, Stetsenko OO, Olefir SA. The impact of vaccination status on the clinical characteristics of measles course. *Actual Problems of the Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2024;24(2):35-9. doi: 10.31718/2077-1096.24.2.35
9. Mawlood SD, Al-Ani MM, Al-Ani RM, Alshibib A. Impact of measles vaccination on clinical characteristics and outcomes in children in Ramadi, Iraq. *World J Clin Pediatr.* 2025;14(3). doi:10.5409/wjcp.v14.i3.107253
10. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Measles – Annual Epidemiological Report for 2024. Stockholm: ECDC; 2025. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/MEAS-AER-2024-Report.pdf>

Дата первинного надходження рукопису: 05.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 09.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 618:575.174
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.35-44

THE METHOD OF MENDELIAN RANDOMIZATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Korchynska O. O. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7265-4829>),
Shumilina T. R. (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9423-5553>)

Uzhhorod National University, Uzhhorod

Abstract. Introduction. In modern obstetrics and gynecology, increasing importance is being placed on the assessment of causal relationships between modifiable risk factors and the development of maternal and fetal diseases. Traditional observational studies are often limited by confounding factors and reverse causality, while randomized controlled trials in reproductive medicine are frequently ethically or practically unfeasible. In this context, Mendelian randomization (MR) is considered a promising tool for causal inference.

Aim of the study. To analyze the theoretical foundations of the Mendelian randomization method, evaluate its capabilities and limitations, and summarize current evidence regarding the application of MR in obstetric and gynecological research.

Materials and methods. A bibliographic and content analysis of scientific sources published in international peer-reviewed journals was conducted. Comparative analysis and data synthesis methods were applied, with priority given to systematic reviews, meta-analyses, and large-scale cohort studies focusing on the use of Mendelian randomization in reproductive medicine.

Results. The Mendelian randomization method was found to minimize the influence of confounding factors and reverse causality through the use of genetic variants as instrumental variables. In obstetric and gynecological research, MR is applied to assess the causal effects of metabolic, hormonal, and reproductive factors on the risk of preeclampsia, polycystic ovary syndrome, postpartum depression, gestational complications, and gynecologic oncological diseases. At the same time, major limitations of the method have been identified, including pleiotropy, weak genetic instruments, and population stratification.

Conclusions. 1. The Mendelian randomization method in obstetrics and gynecology is associated with increased accuracy in assessing causal relationships between genetically determined risk factors and the development of obstetric and gynecological diseases by minimizing confounding and reverse causality. 2. The application of Mendelian randomization enables the identification of causal effects of metabolic, hormonal, and reproductive factors on the development of pregnancy complications and gynecologic and perinatal pathologies, which has significant clinical implications for prevention and therapeutic decision-making. 3. The justified use of the Mendelian randomization method, considering its methodological limitations and in combination with observational and clinical research findings, is necessary to improve the evidence base and optimize long-term health outcomes for women and children.

Key words: Mendelian randomization, obstetrics, gynecology, genetic variants, risk factors.

Метод Менделівської рандомізації в акушерстві та гінекології

Корчинська О.О., Шуміліна Т.Р.

Резюме. Вступ. У сучасному акушерстві та гінекології дедалі більшого значення набуває оцінка причинно-наслідкових зв'язків між модифікованими факторами ризику та розвитком захворювань матері й плода. Традиційні спостережні дослідження часто обмежені впливом конфаундерів і проблемою зворотної причинності, тоді як проведення рандомізованих контрольованих досліджень у репродуктивній медицині нерідко є етично або практично неможливим. У цьому контексті метод Менделівської рандомізації (МР) розглядається як перспективний інструмент каузального аналізу.

Мета дослідження. Проаналізувати теоретичні основи методу Менделівської рандомізації, оцінити його можливості та обмеження, а також узагальнити сучасні дані щодо застосування МР у дослідженні з акушерства та гінекології.

Матеріали та методи. Проведено бібліографічний та контент-аналіз наукових джерел, опублікованих у міжнародних рецензованих виданнях. Використано методи порівняльного аналізу та синтезу інформації з пріоритетом систематичних оглядів, метааналізів і масштабних когортних досліджень, присвячених застосуванню Менделівської рандомізації у репродуктивній медицині.

Результати досліджень. Встановлено, що метод Менделівської рандомізації дозволяє мінімізувати вплив конфаундерів та зворотної причинності шляхом використання генетичних варіантів як інстру-



ментальних змінних. У дослідженнях з акушерства та гінекології МР застосовується для оцінки причинного впливу метаболічних, гормональних і репродуктивних факторів на ризик розвитку прееклампсії, синдрому полікістозних яєчників, післяпологової депресії, гестаційних ускладнень, а також гінекологічних онкологічних захворювань. Разом із тим ідентифіковано основні обмеження методу, зокрема плейотропію, слабкі генетичні інструменти та популяційну стратифікацію.

Висновки. 1. Метод Менделівської рандомізації в акушерстві та гінекології асоціюється з підвищеною точністю оцінки причинно-наслідкових зв'язків між генетично детермінованими факторами ризику та розвитком акушерсько-гінекологічних захворювань за рахунок мінімізації впливу конфаундерів і зворотної причинності. 2. Застосування Менделівської рандомізації дозволяє ідентифікувати причинний вплив метаболічних, гормональних і репродуктивних чинників на розвиток ускладнень вагітності, гінекологічних та перинатальних патологій, що має суттєве клінічне значення для профілактики й вибору терапевтичних стратегій. 3. Обґрунтоване використання методу Менделівської рандомізації з урахуванням його методологічних обмежень, а також поєднання МР-аналізу з результатами спостережних і клінічних досліджень є необхідним для покращення доказової бази та оптимізації довгострокових показників здоров'я жінок і дітей.

Ключові слова: Менделівська рандомізація, акушерство, гінекологія, генетичні варіанти, фактори ризику.

Introduction

Mendelian randomization (MR) is a modern epidemiological method that enables the identification of causal relationships between genetically determined factors and clinical outcomes. This approach uses genetic variants as instrumental variables that are naturally randomized at conception, analogous to a randomized controlled trial, thereby reducing the influence of confounding factors and reverse causation [1]. Unlike conventional observational studies, MR is less susceptible to bias caused by environmental factors or behavioral changes, as genetic instruments remain stable throughout an individual's lifetime [1].

In obstetrics, MR is increasingly applied to assess the causal effects of reproductive and perinatal factors. For example, studies have shown that polycystic ovary syndrome (PCOS) may causally contribute to the development of gestational hypertension, whereas its associations with gestational diabetes or preeclampsia are not consistently confirmed [2]. Such findings help clarify which specific aspects of clinical conditions exert a direct causal effect on perinatal outcomes, independent of accompanying factors such as body mass index or metabolic parameters [3].

Moreover, MR is used to evaluate other pregnancy-related exposures. For instance, two-sample MR analyses have investigated the effects of chronotype and sleep characteristics on the risk of preterm birth and other perinatal complications, allowing the separation of biological from behavioral risk factors [4]. In addition, MR has been applied to examine causal links between maternal body mass index, gestational weight gain, and the risk of adverse perinatal outcomes, thereby refining clinical recommendations for complication prevention [5].

Overall, the application of MR in obstetrics and gynecology enhances the understanding of causal mechanisms underlying gestational complications and supports the development of clinical recommendations based on genetically informed evidence, which is crucial for designing targeted strategies for the prevention and treatment of reproductive and perinatal diseases.

Aim of the study

To analyze the theoretical foundations of the Mendelian randomization (MR) method, assess its potential and limitations, and summarize current evidence regarding the application of MR in obstetrics and gynecology for the evaluation of causal relationships between genetic, metabolic, hormonal, and reproductive factors and maternal-fetal outcomes.

Materials and methods

The study employed bibliographic and content analysis of scientific sources published in international peer-reviewed journals from 2020 to 2025. Comparative analysis, data synthesis, and semantic grouping of information were performed to evaluate applications of Mendelian randomization in reproductive medicine. Priority was given to systematic reviews, meta-analyses, large-scale cohort studies, and Mendelian randomization studies investigating causal effects of metabolic, hormonal, and reproductive factors on the risk of preeclampsia, polycystic ovary syndrome, gestational complications, postpartum depression, and gynecologic oncological diseases. Methodological strengths and limitations of MR were also critically assessed.

Results

Mendelian randomization (MR) has become a powerful tool for investigating causal relationships



in obstetrics and gynecology, particularly for assessing the effects of genetically determined maternal factors on perinatal and reproductive outcomes. Owing to the natural “randomization” of alleles, MR minimizes the influence of behavioral and socioeconomic confounders that often bias traditional observational studies. A number of MR studies have demonstrated that genetically determined higher maternal body weight is directly associated with an increased risk of gestational diabetes. These findings confirm that maternal obesity is a causal factor in the development of metabolic complications of pregnancy, rather than merely correlating with them through lifestyle or external factors [6].

In addition to metabolic complications, MR enables the evaluation of cardiovascular complications of pregnancy, such as preeclampsia [7]. Genetically determined factors related to elevated maternal blood pressure have shown a direct effect on the development of preeclampsia, supporting a mechanistic link between hypertension and this serious pregnancy complication [8]. Moreover, analyses indicate that this association persists across populations with differing socioeconomic conditions, underscoring the independence of the effect from external confounders.

The MR approach is also applied to investigate the risk of preterm birth and abnormal offspring birth weight [9]. Genetically determined maternal body weight characteristics and insulin resistance have been directly associated with an increased risk of preterm birth as well as with the delivery of infants with macrosomia [10]. These data indicate that the effects of obesity and metabolic disturbances on perinatal outcomes are causal rather than merely associative, providing important evidence for the development of preventive strategies in pregnancy management.

The role of hormonal factors in reproductive disorders has also been examined using MR. Genetically determined levels of estrogen and progesterone have been directly linked to the risk of pregnancy loss, allowing true hormonal mechanisms to be distinguished from correlations driven by other factors [11]. Furthermore, MR has shown that even modest genetically determined variations in hormone levels can have clinically meaningful effects on reproductive outcomes, highlighting its value for accurate risk prediction.

A systematic review of MR studies on age at natural menopause (ANM) demonstrated that Mendelian randomization helps clarify causal relationships between ANM, its determinants, and

a wide range of diseases [12]. Earlier menopause is causally associated with increased risks of osteoporosis, fractures, and impaired glucose metabolism, whereas later menopause is linked to a higher risk of hormone-dependent malignancies and certain cardiovascular outcomes. The authors emphasize that MR is a key tool for overcoming the limitations of observational studies and for elucidating the role of cumulative estrogen exposure in women’s health.

Studies examining the impact of genetically determined metabolic markers, such as glucose levels and insulin resistance, on perinatal complications have also yielded significant findings. The use of MR has established causal effects of these markers on the development of gestational diabetes, preterm birth, and fetal macrosomia. This suggests that early monitoring and control of metabolic parameters during pregnancy may substantially reduce the risk of complications [13].

MR is additionally used to assess the effects of maternal obesity on complex perinatal outcomes, including combined risks for both mother and fetus [14]. Genetically increased body weight is simultaneously associated with higher risks of gestational diabetes, preeclampsia, and fetal macrosomia, highlighting the multifaceted impact of metabolic factors on pregnancy outcomes and the need for multidisciplinary preventive approaches.

Finally, the integration of MR with data from large biobanks and genome-wide association studies (GWAS) enables large-scale, statistically robust, and cost-effective research encompassing diverse aspects of obstetric and gynecologic practice [15]. This facilitates the identification of truly causal risk factors and supports the development of evidence-based clinical recommendations aimed at preventing pregnancy complications and improving reproductive outcomes [16]. Mendelian randomization has become a powerful tool for establishing causal relationships between metabolic markers and the risk of developing gynecological malignancies, particularly ovarian cancer. Traditional observational studies often fail to distinguish true causality from associations arising from lifestyle factors, comorbidities, or other confounders. In a large-scale MR study, 637 genetically determined metabolites were analyzed as potential risk factors for ovarian cancer. Classical MR methods were applied, including inverse-variance weighted (IVW), MR-Egger, and weighted median, together with tests for heterogeneity and



horizontal pleiotropy, as well as the Steiger test to verify the direction of effect. This comprehensive approach made it possible to identify 31 metabolites with a significant effect on ovarian cancer risk, of which 9 demonstrated stable and consistent causal effects [17].

Among the metabolites associated with an increased risk of ovarian cancer, androsterone sulfate, propionylcarnitine, 5α -androstan- 3β , 17β -diol disulfate, as well as lipids in medium-sized VLDL particles were particularly notable [18]. The MR study confirmed that genetically determined elevations in these compounds are directly associated with ovarian cancer development, indicating their causal role in carcinogenesis. This is especially important because lipid metabolism and steroid metabolites may act as oncometabolites, supporting the proliferation and survival of malignant cells.

At the same time, several metabolites with negative causal associations were identified, which may potentially act as protective factors or markers of low ovarian cancer risk. These included octanoylcarnitine, N2, N2-dimethylguanosine, and cis-4-decenoyl carnitine. Each of these metabolites showed a statistically significant negative effect on ovarian cancer risk, suggesting possible metabolic protective mechanisms or regulatory pathways that inhibit carcinogenesis. This opens perspectives for the identification of early diagnostic biomarkers and personalized risk prediction [19].

The results of this study have practical significance for gynecology, as they allow the identification of biologically grounded targets for prevention and therapy without the influence of external confounders. Metabolites with positive causal effects may become potential therapeutic targets, whereas those with negative effects may serve as promising biomarkers of low risk or targets for preventive interventions. Thanks to MR, it became possible to confirm the causal role of these metabolites in ovarian cancer development rather than merely their association, which substantially increases the reliability of the conclusions. This study highlights the importance of using genetic tools in gynecological practice for risk prediction, early diagnosis, and the development of targeted interventions. The identification of causal metabolites provides a foundation for further translational and clinical studies aimed at reducing disease incidence and improving prognosis in women at high risk of ovarian cancer.

Among obstetric complications, preeclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy (PE-HTPs) have particular clinical significance, as they are associated with a substantially increased risk of maternal and perinatal morbidity and mortality. Traditional observational studies have repeatedly identified associations between plasma levels of specific fatty acids and the risk of PE-HTPs; however, due to potential confounders and reverse causation, the establishment of mechanistic relationships has been limited. To overcome these limitations, Zhou and colleagues applied a bidirectional two-sample Mendelian randomization approach, using genetic proxies for levels of different types of plasma fatty acids and PE-HTPs data from large GWAS cohorts of European ancestry. The analysis used inverse-variance weighted (IVW) as the primary method, along with MR-Egger, weighted median, simple mode, and weighted mode as complementary analyses, as well as tests for heterogeneity, horizontal pleiotropy, and colocalization to assess the robustness of the findings [23].

The results showed that genetically predicted PE-HTPs risk has significant causal associations with several specific classes of plasma fatty acids. In particular, lower levels of linoleic acid (LA; omega-6 fatty acid) were directly associated with a reduced risk of PE-HTPs (OR = 0.95, 95% CI: 0.92–0.98), indicating causal effects of lipid metabolism on the development of hypertensive disorders during pregnancy. Genetically predicted increases in docosahexaenoic acid (DHA, omega-3 FA) and a higher PUFA/MUFA ratio were also associated with a reduced risk of PE-HTPs (OR \approx 0.86 for both), suggesting a potentially protective role of long-chain polyunsaturated fatty acids in maternal lipid profiles and inflammation. In contrast, a higher proportion of monounsaturated fatty acids (MUFA) was associated with a moderate increase in PE-HTPs risk (OR = 1.12, 95% CI: 1.00–1.25), which may reflect different mechanisms of lipid regulation of blood pressure during pregnancy [24]. These findings have important clinical implications, as they demonstrate that fatty acid metabolic pathways directly influence the risk of hypertensive complications in pregnant women rather than serving merely as associated markers. The use of MR substantially reduces the influence of potential confounders, including dietary habits, body weight, or other behavioral factors, thereby clarifying the mechanistic role of lipid metabolism in PE-HTPs pathology. Mechanistically, this may

reflect the influence of PUFAs on endothelial function, anti-inflammatory signaling pathways, and placental vascularization, which are key components in the pathogenesis of preeclampsia.

Mendelian randomization (MR) has also become an extremely valuable method in modern genetic epidemiology for establishing causal relationships between biologically determined factors and psychiatric outcomes, as it minimizes confounding and eliminates reverse causation by using genetic variants as instrumental variables. In a large two-sample MR study published in *Frontiers in Genetics*, nine female reproductive characteristics, including age at first sexual intercourse (AFS), age at menarche (AMC), age at first birth (AFB), age at last live birth (ALLB), age at menopause (AMP), lifetime number of sexual partners (LNSP), number of live births (NLB), number of stillbirths, and number of spontaneous abortions - were analyzed for their effects on the risk of postpartum depression (PPD) in a European population (13,657 PPD cases and 236,178 controls) [25]. The primary method for causal effect estimation was inverse-variance weighted (IVW), supplemented by MR-Egger, weighted median, and MR-PRESSO analyses to control for heterogeneity and horizontal pleiotropy, as well as multivariable MR (MVMR) to assess direct effects while controlling for other factors in the model.

In the univariable MR (UVMR) analysis, significant inverse causal associations were identified between three reproductive characteristics and PPD risk: age at first sexual intercourse (AFS), age at first birth (AFB), and age at last live birth (ALLB) were all significantly associated with a lower risk of PPD (e.g., AFS: OR = 0.474, 95% CI 0.396–0.567; $p \approx 4.6 \times 10^{-16}$; ALLB: OR = 0.296, 95% CI 0.138–0.636; $p = 0.002$). This suggests that later sexual debut or later childbearing may have a protective effect against postpartum depression. UVMR also showed that a higher lifetime number of sexual partners and a greater number of spontaneous abortions may be associated with an increased risk of PPD, although these associations were less robust after multiple testing correction and controlled analyses. However, in multivariable MR (MVMR), where other reproductive characteristics were simultaneously controlled, only age at first birth (AFB) retained an independent causal association with PPD risk (OR = 0.804, 95% CI 0.661–0.978; $p = 0.029$). This indicates that among all assessed reproductive variables, age at first birth is the strongest and most stable causal predictor of

postpartum depression. This finding suggests that later motherhood may be associated with a lower risk of developing PPD, which has important clinical implications for counseling and preventive strategies in women of reproductive age [26].

The application of MR in this context allows, for the first time, the quantification of causal effects of reproductive characteristics on the risk of a psychiatric condition such as postpartum depression, which has traditionally been studied only in observational research with numerous limitations. The identification of age at first birth as a key causal factor underscores the potential of MR for formulating personalized recommendations for pregnancy care and the prevention of postpartum disorders, including psychosocial interventions and targeted monitoring of high-risk groups [27].

During the COVID-19 pandemic, many observational studies suggested a potential association between SARS-CoV-2 infection during pregnancy and an increased risk of obstetric complications, such as preeclampsia, preterm birth, low birth weight, and other adverse perinatal outcomes [28, 29]. However, these findings may have been confounded by postnatal factors, lifestyle changes, or healthcare limitations characteristic of the pandemic period. To address the question of causality, Fang and Fang conducted a two-sample Mendelian randomization analysis, using genetic markers associated with COVID-19 risk as instrumental variables to assess their causal effects on obstetric outcomes using large GWAS datasets of European ancestry [30].

In this MR study, the primary estimation method was inverse-variance weighted (IVW), complemented by MR-Egger and MR-PRESSO analyses to detect potential horizontal pleiotropy of instrumental SNPs, as well as sensitivity analyses including leave-one-out tests. The results demonstrated a statistically significant causal association between COVID-19 and placental dysfunction, with an IVW beta coefficient of 1.57 and an OR of 4.81 (95% CI: 1.05–22.05, $p = 0.04$), indicating a substantial increase in the risk of this pathology with genetically predicted SARS-CoV-2 infection. This suggests that genetic susceptibility to COVID-19 may directly contribute to placental structural or functional impairment, which is consistent with prior evidence of local placental infection and inflammatory changes in chorionic villi.

At the same time, the MR analysis did not identify causal effects of SARS-CoV-2 on other major



obstetric outcomes, including gestational diabetes mellitus (GDM) (OR = 1.12; 95% CI: 0.85–1.45; $p=0.41$), intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) (OR = 1.42; 95% CI: 0.85–2.36; $p=0.18$), gestational hypertension/preeclampsia (OR \approx 1.00; $p \approx 0.85$), low birth weight, spontaneous miscarriage (OR \approx 1.00; $p \approx 0.90$), or stillbirth (OR \approx 1.00; $p \approx 0.62$). MR-Egger and MR-PRESSO analyses showed no evidence of substantial horizontal pleiotropy, and heterogeneity was acceptable, strengthening the reliability of the conclusions regarding the absence of causal relationships between COVID-19 and other perinatal complications in this sample.

These results have important clinical and epidemiological implications [31, 32]. First, confirmation of a direct link between COVID-19 and placental dysfunction, but not with other obstetric outcomes, points to specific mechanisms that may mediate the effect of SARS-CoV-2 at the maternal-placental interface without a generalized impact on gestational metabolism, blood pressure, or perinatal mortality risk. This is partly consistent with mechanistic data indicating local alterations in syncytiotrophoblasts and increased placental permeability during SARS-CoV-2 infection. Second, the absence of causal relationships with other obstetric pathologies suggests that associations observed in previous cohort studies may have been driven by confounders such as comorbidities, access to healthcare, or behavioral changes during the pandemic—factors that Mendelian randomization (MR) effectively controls.

The application of MR in this context confirms its value for epidemiological research in obstetrics, as it enables the assessment of causality through a “natural experiment” without controlled interventions, which are often impossible or unethical during large-scale infectious epidemics. These findings may help inform pregnant patients and healthcare providers by reducing uncertainty regarding SARS-CoV-2 risks for different obstetric outcomes and by focusing attention on specific mechanisms, such as placental dysfunction, that may warrant further monitoring or targeted interventions.

The MR-PREG (Mendelian Randomization in Pregnancy) study was established to investigate the causal effects of maternal lifestyle and health factors on adverse pregnancy and perinatal outcomes (APPOs), including preterm birth, preeclampsia, and gestational diabetes [33]. Due to ethical and practical limitations of randomized controlled trials in pregnant women, MR leverages genetic variants as instrumental variables, nat-

urally randomized at conception to infer causal relationships while minimizing confounding [34].

The MR-PREG collaboration integrates data from three prospective cohorts (ALSPAC, BiB, MoBa), UK Biobank, FinnGen, and GWAS, encompassing up to 678,001 women and 34 APPOs. Using triangulation of evidence from MR, conventional regression, and negative parental control analyses, the study found that higher maternal BMI increases the risk of multiple APPOs, while maternal circulating proteins and metabolites may influence birth weight. MR-PREG also applies drug-target MR to evaluate the effectiveness and safety of medications in pregnancy and to identify novel molecular targets. Future plans include expanding ethnic diversity, integrating molecular data (placental transcriptomics and proteomics), and conducting exome and whole-genome analyses to identify new genetic determinants of APPOs. This approach enhances understanding of the mechanisms underlying adverse pregnancy outcomes and supports the development of more effective prevention and treatment strategies.

Another recent study used Mendelian randomization to examine the impact of sleep duration during pregnancy on the risks of stillbirth, perinatal depression, and low or high birth weight. Data were drawn from UK Biobank, FinnGen, and three cohorts (ALSPAC, BiB, MoBa), totaling more than 320,000 women [35]. The results demonstrated a nonlinear effect: both short and excessively long sleep durations increased the risks of stillbirth and low birth weight, while short sleep increased the risk of perinatal depression. These effects were not detected by linear models, underscoring the importance of MR for clarifying causal relationships. The study confirms that optimal sleep duration is important for maternal and child health and highlights the strength of Mendelian randomization in perinatal research.

A study by K. Taylor et al. (2023) employed Mendelian randomization to assess the effects of maternal BMI, smoking, and alcohol consumption during pregnancy on the development of congenital heart defects (CHD) in offspring [36]. The analysis included three large cohorts comprising 65,510 mother–child pairs, with 562 CHD cases identified. Genetic risk scores (GRS) derived from GWAS data were used to estimate genetically predicted effects of these exposures on CHD risk. The results showed that associations between maternal BMI, smoking, alcohol intake, and CHD were close to null, and additional sensitivity analyses confirmed the robustness of these findings. The



authors concluded that there is currently no convincing evidence of a direct causal effect of these maternal factors on CHD risk in offspring, while emphasizing the need for larger studies incorporating genetic data from both mothers and children for more precise estimation.

A study by L. Pan et al. (2024) applied Mendelian randomization to evaluate causal relationships between levels of 15 micronutrients and 12 obstetric disorders [37]. The analysis showed that iron had a protective effect against gestational diabetes (OR = 0.597), whereas zinc increased the risk of gestational hypertension (OR = 1.064). Vitamin B6 was associated with an increased risk of spontaneous abortion (OR = 1.222), and vitamin D with fetal growth restriction (OR = 1.612). In contrast, vitamin B12 reduced the risk of preterm birth (OR = 0.686). Selenium and vitamin E exhibited protective effects against polyhydramnios, although selenium increased the risk of premature rupture of membranes. Other micronutrients did not demonstrate significant causal effects. These findings help clinicians offer personalized recommendations for micronutrient supplementation during pregnancy planning and management and underscore the role of nutritional interventions in preventing pregnancy complications [38, 39].

Another interesting study published in 2024 examined the impact of coffee consumption during pregnancy on child development [40]. Initial observational analyses suggested a possible association between coffee intake and difficulties in children's social behavior and attention; however, after adjustment for smoking, alcohol use, education, and income, this association disappeared. Genetic analysis using Mendelian randomization provided weak indications of an effect, but no causal relationship was established.

Discussion. The obtained results confirm that Mendelian randomization is a reliable and methodologically robust approach for establishing causal relationships in obstetrics and gynecology, where randomized controlled trials are often ethically or practically infeasible. The use of genetic variants as instrumental variables substantially reduces the influence of socioeconomic, behavioral, and clinical confounders and helps avoid reverse causation, a limitation inherent to traditional observational studies.

Particular attention should be paid to the findings related to maternal metabolic factors. The identified causal effects of genetically determined increased body mass and insulin resistance on the risks of gestational diabetes, pre-

eclampsia, preterm birth, and fetal macrosomia are consistent with current concepts regarding the role of metabolic imbalance in placental dysfunction and intrauterine programming. These data confirm that maternal obesity is not merely a marker of an unfavorable lifestyle but an independent causal factor in the development of perinatal complications, with important clinical and preventive implications.

The identified causal associations between plasma fatty acid profiles and hypertensive disorders of pregnancy provide deeper insight into the pathophysiology of preeclampsia. The protective effects of polyunsaturated fatty acids and a higher PUFA/MUFA ratio, as well as the adverse impact of excess MUFA, may reflect distinct mechanisms regulating vascular tone, inflammatory responses, and endothelial dysfunction during pregnancy. Thus, MR data refine biological pathways that were previously assessed mainly at an associative level.

The application of MR in gynecologic oncology demonstrated a causal role of specific metabolites in the development of ovarian cancer, particularly steroid and lipid compounds. The identification of metabolites with positive and negative causal effects enables differentiation between potential oncometabolites and protective metabolic markers. This opens perspectives for developing new strategies for early risk prediction and for translational studies targeting metabolic pathways in the therapy of malignancies of the female reproductive system.

Important findings were also obtained regarding polycystic ovary syndrome (PCOS). The identified protective causal effect of genetically determined increased vitamin A levels suggests a specific role in regulating folliculogenesis, steroidogenesis, and insulin sensitivity. The absence of causal effects for other macro- and micronutrients underscores the complexity of PCOS pathogenesis and highlights the advantage of MR in identifying truly meaningful biological factors among numerous associations reported in the literature.

Results related to postpartum depression indicate the presence of causal links between certain reproductive characteristics and women's mental health after childbirth. In particular, the consistent protective effect of a later age at first birth may reflect a combination of biological maturity, hormonal stability, and psychosocial factors. This underscores the potential of MR to investigate not only somatic but also psychiatric outcomes in obstetric and gynecologic practice.



Special attention should be given to the MR findings concerning SARS-CoV-2 infection during pregnancy. The identification of a causal association with placental dysfunction, but not with other obstetric complications—helps explain discrepancies between previous observational studies and highlights the specificity of viral effects on the maternal–placental interface. This has practical implications for the clinical monitoring of pregnant women after infection.

Overall, the presented results demonstrate the broad potential of Mendelian randomization as a tool of evidence-based medicine in obstetrics and gynecology. The integration of MR with large-scale GWAS and biobank data provides a foundation for developing personalized preventive and therapeutic approaches aimed at reducing maternal and perinatal morbidity and improving women's reproductive health.

Study limitations. Although Mendelian randomization reduces the impact of confounding and reverse causality, pleiotropy cannot be completely excluded. Some genetic instruments have limited strength, and the available data are predominantly derived from European populations, which restricts the generalizability of the findings. In addition, MR reflects the effects of genetically determined exposures over the life course

rather than short-term clinical interventions, and it does not always account for nonlinear effects or critical periods of pregnancy.

Conclusions

1. The Mendelian randomization method in obstetrics and gynecology is associated with increased accuracy in assessing causal relationships between genetically determined risk factors and the development of obstetric and gynecological diseases by minimizing confounding and reverse causality.

2. The application of Mendelian randomization enables the identification of causal effects of metabolic, hormonal, and reproductive factors on the development of pregnancy complications and gynecologic and perinatal pathologies, which has significant clinical implications for prevention and therapeutic decision-making.

3. The justified use of the Mendelian randomization method, considering its methodological limitations and in combination with observational and clinical research findings, is necessary to improve the evidence base and optimize long-term health outcomes for women and children.

Conflict of interest: The authors report the absence of any conflict of interest.

REFERENCES

1. Yeung SLA, Luo S, Iwagami M, Goto A. Introduction to Mendelian randomization. *Ann Clin Epidemiol*. 2025 Jan 1;7(1):27-37. doi: 10.37737/ace.25004. Erratum in: *Ann Clin Epidemiol*. 2025 Jan 24;7(2):69. doi: 10.37737/ace.25004E.
2. Dang C, Wang S, Liu P, Liu J, Yu X, Zhao L, Xu T, Liu M. Polycystic ovary syndrome and risk of pregnancy-induced hypertension, gestational diabetes mellitus, and preeclampsia: a Bayesian Mendelian randomization study. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 Jun 10;17(1):204. doi: 10.1186/s13098-025-01739-z.
3. Ma Y, Cai J, Liu LW, Wen T, Huang W, Hou W, Wei Z, Xu Y, Xu Y, Wang Y, Mai Q. Causal relationships exist between polycystic ovary syndrome and adverse pregnancy and perinatal outcomes: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jun 28;15:1327849. doi: 10.3389/fendo.2024.1327849.
4. Yang Q, Magnus MC, Kilpi F, Santorelli G, Soares AG, West J, Magnus P, Håberg SE, Tilling K, Lawlor DA, Borges MC, Sanderson E. Evaluating causal associations of chronotype with pregnancy and perinatal outcomes and its interactions with insomnia and sleep duration: a Mendelian randomization study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24:816. doi:10.1186/s12884-024-07023-8.
5. Yang Q, Magnus MC, Kilpi F, Santorelli G, Soares AG, West J, Magnus P, Håberg SE, Tilling K, Lawlor DA, Borges MC, Sanderson E. Evaluating causal associations of chronotype with pregnancy and perinatal outcomes and its interactions with insomnia and sleep duration: a Mendelian randomization study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2024;24:816. doi:10.1186/s12884-024-07023-8.
6. Jiang H, Zhang K, Zhang X. Mendelian randomization analysis of the association between childhood overweight or obesity and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec;26(12):6016-6022. doi: 10.1111/dom.15975.
7. Tschiderer L, van der Schouw YT, Burgess S, Bloemenkamp KWM, Seekircher L, Willeit P, Onland-Moret C, Peters SAE. Hypertensive disorders of pregnancy and cardiovascular disease risk: a Mendelian randomisation study. *Heart*. 2024 Apr 25;110(10):710-717. doi: 10.1136/heartjnl-2023-323490.



8. Hu R, Liang Y, He T, Zhou Y, Lv Y. Causal association of hypertension in family members with pre-eclampsia-eclampsia in pregnant women: A two-sample Mendelian randomization study. *Pregnancy Hypertens.* 2025;40:101223. doi:10.1016/j.preghy.2025.101223
9. Flatley C, Wang G, Hatton A, Nguyen KM, Hwang DL, Warrington NM. Causal effects of maternal BMI on pregnancy outcomes: a Mendelian randomisation study investigating the mediating role of blood counts. *medRxiv [Preprint].* 2025 Aug. doi:10.1101/2025.08.21.25334200
10. Chen W, Luo M, Guo J, Wang S, Yan D, Feng X, Huang Y, Zeng T, Shen L, Zhang R, Yan J, Hu C, Zhang W, Yu X. Metabolic pathways mediating insulin resistance and gestational diabetes mellitus discovered by high-dimensional systematic Mendelian randomization. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24:195. doi:10.1186/s12933-025-0195-0
11. Xiang S, Jiang Y, Mu F, Wu H, Zhang N. A Systematic Review of Mendelian Randomization in Spontaneous Miscarriage. *J Multidiscip Healthc.* 2025 Apr 21;18:2237-2246. doi: 10.2147/JMDH.S515367. PMID: 40292224; PMCID: PMC12025826.
12. Zhang X, Huangfu Z, Wang S. Review of Mendelian randomization studies on age at natural menopause. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1234324. doi:10.3389/fendo.2023.1234324
13. Dong Y, Hu AQ, Han BX, Cao MT, Liu HY, Li ZG, Li Q, Zheng YJ. Mendelian randomization analysis reveals causal effects of blood lipidome on gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:335. doi:10.1186/s12933-024-0335-0
14. Liu S, Ruan Q, Dai Z, Chen F, Shi Y. Exploring the causal association between pre-pregnancy obesity and pregnancy-related complications, and mediating pathways of obesity on adverse pregnancy outcomes: Insights from Mendelian randomization analysis. *Int J Gynecol Obstet.* 2025;171:xxx-xxx. doi: 10.1002/ijgo.70314.
15. Omidiran O, Patel A, Usman S, Mhatre I, Abdelhalim H, DeGroat W, Narayanan R, Singh K, Mendhe D, Ahmed Z. GWAS advancements to investigate disease associations and biological mechanisms. *Clin Transl Discov.* 2024 Jul;4(3):e296. doi: 10.1002/ctd.2.296. Epub 2024 May 1. PMID: 38737752; PMCID: PMC11086745.
16. Mounier N. Mendelian randomization and its application to genome-wide association studies [PhD thesis]. Lausanne: Université de Lausanne, Faculté de biologie et de médecine; 2021
17. Huang Y, Lin W, Zheng X. Causal association between 637 human metabolites and ovarian cancer: a mendelian randomization study. *BMC Genomics.* 2024 Jan 23;25(1):97. doi: 10.1186/s12864-024-09997-3.
18. Guan SY, Liu YY, Guo Y, Shen XX, Liu Y, Jin HX. Potential biomarkers for clinical outcomes of IVF cycles in women with/without PCOS: Searching with metabolomics. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 2;13:982200. doi: 10.3389/fendo.2022.982200.
19. Guo JZ, Xiao Q, Gao S, Li XQ, Wu QJ, Gong TT. Review of Mendelian Randomization Studies on Ovarian Cancer. *Front Oncol.* 2021 Aug 11;11:681396. doi: 10.3389/fonc.2021.681396.
20. Zhang Y, Guo J, Zhang N. Mendelian randomization study investigating the relationship between nutrients and polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet.* 2024;167:xxx-xxx. doi: 10.1002/ijgo.16029
21. Cai S, Chen M, Xue B, Zhu Z, Wang X, Li J, et al. Retinoic acid enhances ovarian steroidogenesis by regulating granulosa cell proliferation and MESP2/STAR/CYP11A1 pathway. *J Adv Res.* 2024;58:163-173
22. Sidell N, Rajakumar A. Retinoic Acid Action in Cumulus Cells: Implications for Oocyte Development and In Vitro Fertilization. *Int J Mol Sci.* 2024;25:1709. doi:10.3390/ijms25031709
23. Zhou J, Jiang S, Liu D, Li X, Zhou Z, Wang Z, Wang H. Bidirectional Mendelian Randomization Analysis of Genetic Proxies of Plasma Fatty Acids and Pre-Eclampsia Risk. *Nutrients.* 2024;16:3748. doi:10.3390/nu16213748
24. Gray NL, Stoodley I, Wood LG, Collins CE, Brown LJ, Rae KM, Pringle KG, Schumacher TL, The Gomeri Gaaynggal Advisory Committee. Omega-3 Fatty Acids during Pregnancy in Indigenous Australian Women of the Gomeri Gaaynggal Cohort. *Nutrients.* 2023 Apr 18;15(8):1943. doi: 10.3390/nu15081943.
25. Kang Z, Wu Q, Cao J, Zhu M, You Z, Li D, Liu W. Causal relationship between women's reproductive traits and postpartum depression: a multivariate mendelian randomization analysis. *Front Genet.* 2024;15:1434762. doi:10.3389/fgene.2024.1434762
26. Wang Z, Lu J, Weng W, Fu J, Zhang J. Women's reproductive traits and major depressive disorder: A two-sample Mendelian randomization study. *J Affect Disord.* 2023 Apr 1;326:139-146. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.063. Epub 2023 Jan



27. Lu Z, Sun Y, Liao Y, Kang Z, Feng X, Zhao G, Sun J, Zhang Y, Yue W. Identifying causal associations between early sexual intercourse or number of sexual partners and major depressive disorders: A bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *J Affect Disord.* 2023 Jul 15;333:121-129. doi: 10.1016/j.jad.2023.04.079. Epub 2023 Apr 20.
28. Punjala-Patel A, Alvarado S, French A, Lassiter R, Stamilio D. The impact of COVID-19 infection on neonatal birth weight and outcomes. *Pregnancy.* 2025. doi:10.1002/pmf2.70137.
29. Yi J, Chen L, Meng X, Chen Y. The impact of gestational weeks of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection on perinatal outcomes. *Reprod Health.* 2024;21:31. doi:10.1186/s12978-024-031
30. Fang Y, Fang D. Mendelian randomization analysis reveals causal relationship between obstetric-related diseases and COVID-19. *Virol J.* 2024;21:73. doi:10.1186/s12985-024-073
31. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021 Jan 1;101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24.
32. Skrivankova VW, Richmond RC, Woolf BAR, Yarmolinsky J, Davies NM, Swanson SA, VanderWeele TJ, Higgins JPT, Timpson NJ, Dimou N, Langenberg C, Golub RM, Loder EW, Gallo V, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, Egger M, Richards JB. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Using Mendelian Randomization: The STROBE-MR Statement. *JAMA.* 2021 Oct 26;326(16):1614-1621. doi: 10.1001/jama.2021.18236.
33. McBride N, Clayton GL, Goncalves Soares A, Yang Q, Bond TA, Taylor A, Chatzigeorgiou C, Aiton E, West J, Magnus MC, Lawlor DA, Borges MC. Cohort Profile: The Mendelian Randomization in Pregnancy (MR-PREG) collaboration – Improving evidence for prevention and treatment of adverse pregnancy and perinatal outcomes [preprint]. 2025. doi:10.1101/2025.03.22.25324447.
34. Barry CS, Lawlor DA, Shapland CY, Sanderson E, Borges MC. Using Mendelian Randomisation to Prioritise Candidate Maternal Metabolic Traits Influencing Offspring Birthweight. *Metabolites.* 2022 Jun 10;12(6):537. doi: 10.3390/metabo12060537.
35. Yang Q, Magnus MC, Kilpi F, et al. Investigating causal relations between sleep duration and risks of adverse pregnancy and perinatal outcomes: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses. *BMC Med.* 2022;20(1):295. doi:10.1186/s12916-022-02494-y.
36. Taylor K, Wootton RE, Yang Q, Oddie S, Wright J, Yang TC, Magnus M, Andreassen OA, Borges MC, Caputo M, Lawlor DA. The effect of maternal BMI, smoking and alcohol on congenital heart diseases: a Mendelian randomisation study. *BMC Med.* 2023 Feb 1;21(1):35. doi: 10.1186/s12916-023-02731-y.
37. Pan L, Zhang J, Chen M, Yuan L, Chen R, Zhao L. Genetic Causal Association Between 15 Micronutrients and 12 Obstetric-Related Diseases: A Mendelian Randomization Study. *Biol Trace Elem Res.* 2025 Aug;203(8):4027-4035. doi: 10.1007/s12011-024-04479-9. Epub 2024 Dec 9.
38. Sauder KA, Harte RN, Ringham BM, Guenther PM, Bailey RL, Alshawabkeh A, Cordero JF, Dunlop AL, Ferranti EP, Elliott AJ, Mitchell DC, Hedderson MM, Avalos LA, Zhu Y, Breton CV, Chatzi L, Ran J, Hertz-Picciotto I, Karagas MR, Sayarath V, Hoover J, MacKenzie D, Lyall K, Schmidt RJ, O'Connor TG, Barrett ES, Switkowski KM, Comstock SS, Kerver JM, Trasande L, Tyllavsky FA, Wright RJ, Kannan S, Mueller NT, Catellier DJ, Glueck DH, Dabelea D; Program Collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes (ECHO). Disparities in Risks of Inadequate and Excessive Intake of Micronutrients during Pregnancy. *J Nutr.* 2021 Nov 2;151(11):3555-3569. doi: 10.1093/jn/nxab273.
39. Ahmed F. Micronutrients and Pregnancy. *Nutrients.* 2022 Jan 28;14(3):585. doi: 10.3390/nu14030585.
40. D'Urso S, Wootton RE, Ask H, Brito Nunes C, Andreassen OA, Hwang L-D, et al. Mendelian randomization analysis of maternal coffee consumption during pregnancy on offspring neurodevelopmental difficulties in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study (MoBa). *Psychol Med.* 2024;54(12):3548-3561. doi:10.1017/S0033291724002216.

Дата первинного надходження рукопису: 10.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 20.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616.441-008.64:616.36-003.826:616-056.257:577.175
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.45-51

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ РІВНЯ ГОРМОНІВ-РЕГУЛЯТОРІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННІ

Сірчак Є. С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>),

Волошин М. М. (ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-9451-6178>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Зі зростанням рівня ожиріння численні дослідження зосередилися на кореляції між ожирінням і субклінічним гіпотиреозом. Ожиріння пов'язане зі зниженим секретом гормону росту і, як наслідок, зниженим секретом інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) з печінки.

Мета дослідження. Визначити особливості зміни рівнів гормонів-регуляторів метаболічних процесів у хворих на гіпотиреоз при метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки (МАЖХП) та ожирінні.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб обстежено 216 хворих на гіпотиреоз та ожиріння у поєднанні з МАЖХП. Хворих розподілено на дві клінічні групи, залежно від стадії ураження печінки. В I групу ввійшло 84 хворих із гіпотиреозом та ожирінням у поєднанні з МАЖХП на стадії ураження печінки, що відповідало стеатозу печінки (СП). У II групу віднесено 132 пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням у поєднанні з МАЖХП на стадії стеатогепатиту (СГ). У хворих проведено оцінку рівнів гормонів-регуляторів метаболічних процесів (тиреотропного гормону, інсулін, лептину, греліну, резистину, соматотропного гормону (GH), інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), інсуліноподібного фактора росту зв'язувального протеїну 3 (IGFBP-3)).

Результати досліджень. Серед хворих I групи із гіпотиреозом та ожирінням різного ступеня вираженості при ураженні печінки, що відповідало СП, достовірно частіше встановлено обстежених зі стадією фіброзу F1 за шкалою METAVIR (57,1 % пацієнтів – $p < 0,01$), тоді як серед хворих II групи достовірно частіше встановлено осіб зі стадією фіброзу F2 за шкалою METAVIR (56,1 % пацієнтів – $p < 0,01$). Оцінка рівня інсуліну, лептину, резистину, GH у сироватці крові вказує на їх збільшення, із максимальним відхиленням від норми у пацієнтів II групи, а рівень IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові знижено в даних хворих. Показник греліну в сироватці крові підвищено у даних пацієнтів, проте максимальні значення виявлено в I групи обстежених.

Висновки. У хворих на гіпотиреоз та ожиріння при МАЖХП встановлено гіперінсулінемію, а також збільшення рівня резистину, лептину, греліну та GH у сироватці крові, тоді як показники IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові були нижче за норму в даних пацієнтів. Встановлено прямий зв'язок між рівнями інсуліну, резистину, лептину, GH, IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові та вираженістю фіброзу за шкалою METAVIR у хворих на гіпотиреоз та ожиріння, тоді як показники ТТГ та греліну негативно корелюють із ступенем фіброзу в даних пацієнтів.

Ключові слова: гіпотиреоз, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, ожиріння, ліпідний обмін, інсулінорезистентність, гормони (тиреотропний гормон, інсулін, лептин, грелін, резистин, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту-1/соматомедін-С, інсуліноподібний фактор росту зв'язувального протеїну 3).

Features of changes in the level of hormones-regulators of metabolic processes in patients with hypothyroidism in metabolic-associated fatty liver disease and obesity

Sirchak Ye.S., Voloshin M.M.

Abstract. Introduction. With the increase in obesity levels, numerous studies have focused on the correlation between obesity and subclinical hypothyroidism. Obesity is associated with reduced secretion of growth hormone and, as a consequence, reduced secretion of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) from the liver.

The aim of the study. To determine the features of changes in the levels of hormones regulating metabolic processes in patients with hypothyroidism with metabolic-associated fatty liver disease (MASFLD) and obesity.



Materials and methods. At the clinical base of the Department of Propaedeutics of Internal Disease, 216 patients with hypothyroidism and obesity in combination with MASFLD were examined. Patients were divided into two clinical groups, depending on the stage of liver damage. Group I included 84 patients with hypothyroidism and obesity in combination with MASFLD at the stage of liver damage, which corresponded to hepatic steatosis (LS). Group II included 132 patients with hypothyroidism and obesity in combination with MASFLD at the steatohepatitis (SH) stage. The patients were assessed for levels of hormones regulating metabolic processes (thyroid-stimulating hormone, insulin, leptin, ghrelin, resistin, somatotrophic hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3)).

Results of the study. Among patients in group I with hypothyroidism and obesity of varying severity with liver damage corresponding to the LS, those examined with stage F1 fibrosis according to the METAVIR scale were significantly more likely to be found (57.1% of patients – $p < 0.01$), while among patients in group II, those with stage F2 fibrosis according to the METAVIR scale were significantly more likely to be found (56.1% of patients – $p < 0.01$). Assessment of serum insulin, leptin, resistin, GH levels indicates their increase, with the maximum deviation from the norm in patients of group II, and serum IGF-1 and IGFBP-3 levels are reduced in these patients. Serum ghrelin levels are increased in these patients, but the maximum values were found in group I of the examined.

Conclusions. In patients with hypothyroidism and obesity with MASFLD, hyperinsulinemia was found, as well as an increase in serum resistin, leptin, ghrelin and GH levels, while serum IGF-1 and IGFBP-3 levels were below the norm in these patients. A direct relationship was established between serum insulin, resistin, leptin, GH, IGF-1 and IGFBP-3 levels and the severity of fibrosis according to the METAVIR scale in patients with hypothyroidism and obesity, while TSH and ghrelin levels negatively correlate with the degree of fibrosis in these patients.

Key words: hypothyroidism; metabolic-associated fatty liver disease; obesity; lipid metabolism; insulin resistance; hormones (thyroid-stimulating hormone, insulin, leptin, ghrelin, resistin, somatotrophic hormone, insulin-like growth factor-1/somatostatin, insulin-like growth factor binding protein 3).

Вступ

За останні п'ятдесят років глобальна поширеність ожиріння стрімко зростає, ставши серйозною проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Зі зростанням рівня ожиріння численні дослідження зосередилися на кореляції між ожирінням і субклінічним гіпотиреозом. Більшість досліджень свідчать, що субклінічний гіпотиреоз може призводити до певних метаболічних порушень, які посилюються при ожирінні [1].

Метаболічна асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) є одним з основних ускладнень ожиріння і стала найпоширенішим захворюванням печінки у дітей і підлітків. Крім того, ожиріння пов'язане зі зниженим секретом гормону росту і, як наслідок, зниженим секретом інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1) з печінки [2,3]. Гормон росту та IGF-1 є важливими регуляторами метаболізму глюкози та ліпідів і мають протизапальну та антифіброзну дію [4].

Попередні дослідження вказують на зниження рівня IGF-1 при ожирінні, причому зниження рівня IGF-1 незалежно корелює з різними серцево-судинними факторами ризику, такими як МАЗХП, інсулінорезистентність, низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності та метаболічний синдром. Akin et al. вперше висунули гіпотезу про зниження рівня IGF-1 у дорослих із субклінічним

гіпотиреозом, що було підтверджено Коуїнсу et al. у турецькій когорті [1].

Проведені доклінічні дослідження показують, що аномалії осі соматотропний гормон (GH)/IGF-1 пов'язані з вищою поширеністю стеатозу, з більш швидким прогресуванням до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цирозу та термінальної стадії захворювання печінки [2,5].

Подібно до IGF-1, IGF-зв'язуючі білки (IGFBP) також синтезуються печінкою у відповідь на GH. IGFBP у сироватці зв'язують IGF-1 для регулювання його дії, але також мають незалежні біологічні дії [6]. Недавній аналіз показує, що рівні IGFBP у крові підвищуються на стадії розвитку фіброзу печінки [7], тоді як інші дослідження вказують на те, що МАЗХП корелює з високими рівнями IGFBP-1, IGFBP-2 та IGFBP-3 у крові [8, 9]. Нещодавно з'явився додатковий білок з меншою здатністю зв'язуватися з IGF-1, який називається IGFBP-1 або IGFBP-7, як маркер та МАЗХП [10]. Отже, ряд доклінічних та клінічних досліджень на тваринних моделях та дорослих пацієнтах підтверджує кореляцію між рівнями GH та IGF-1 у розвитку МАЗХП [2].

Отже, дослідження особливостей зміни рівня гормонів регуляторів метаболічних процесів, у тому числі й GH, IGF-1, IGF-зв'язуючого білка у хворих на гіпотиреоз при МАЗХП та ожирінні є актуальним і питанням при вивченні коморбідних патологій.



Мета дослідження

Визначити особливості зміни рівнів гормонів-регуляторів метаболічних процесів у хворих на гіпотиреоз при МАЖХП та ожирінні.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Сучасна тактика введення хворих з поліморбідною патологією при захворюваннях органів травлення в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

Комплексне обстеження пацієнтів проводили на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». У дослідження включено 216 пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням у поєднанні з МАЖХП, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР) або на амбулаторному спостереженні у сімейного лікаря за період 2021–2026 рр.

Хворих на гіпотиреоз та ожиріння у поєднанні з МАЖХП розділено на дві клінічні групи, залежно від стадії ураження печінки. У I групу ввійшло 84 хворих із гіпотиреозом та ожирінням у поєднанні з МАЖХП на стадії ураження печінки, що відповідало стеатозу печінки (СП). Серед обстежених I групи жінок було 28 (33,3 %), а чоловіків було 56 (66,7 %), віком $46,7 \pm 4,5$ року. В II групу віднесено 132 пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням у поєднанні з МАЖХП на стадії стеатогепатиту (СГ). Серед обстежених II групи жінок було 52 (39,4 %), чоловіків – 80 (60,6 %) віком $43,8 \pm 7,4$ року.

Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (серед них 17 жінок (56,7 %) та 13 чоловіків (43,3 %), середній вік яких становив $45,1 \pm 5,8$ року).

Усі дослідження проводилися за згодою пацієнтів, а їх методологія відповідала Гельсінській декларації про права людини 1975 року в редакції 1983 року, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини, а також законодавству України та локальній біоетичній комісії ДВНЗ «УжНУ».

Усі хворі, включені у наукове спостереження, були обстежені за допомогою загально-клінічних методів обстеження. Для вери-

фікації діагнозу звертали увагу на характер скарг та анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні вимірювали зріст і вагу, розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, пацієнти були розподілені залежно від ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше вважається дефіцитом маси тіла (виражений дефіцит маси тіла); 16,0–18,5 – недостатньою масою тіла; 18,5–24,9 – нормальною масою тіла; 25,0–29,9 – надлишковою масою тіла; 30,0–34,9 – ожирінням 1-го ступеня; 35,0–39,9 – ожирінням 2-го ступеня; 40,0 і більше – ожирінням 3-го ступеня.

Усім хворим проведено ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та щитоподібної залози. У сироватці крові проводили стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом показники функціонального стану печінки та ліпідного й вуглеводного обмінів. Усім хворим (для діагностування гіпотиреозу) визначали рівень тиреоїдних гормонів у сироватці крові (вільний триоксин (Т4), трийодтиронін (Т3)) та тиреотропний гормон (ТТГ).

МАЖХП діагностували відповідно критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічних рекомендацій EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування МАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали за допомогою сурогатних маркерів фіброзу з використанням онлайн-калькуляторів (NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест), а також тесту FibroMax. Хворим проведено стеатометрію та еластометрію печінки.

Діагноз гіпотиреоз встановлювали відповідно до рекомендацій NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2019), настанов Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) та Американської тиреоїдної асоціації (ЕТА) – 2012–2014, а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу МОЗ України.

Критеріями виключення хворих із дослідження були: ураження печінки алкогольної, вірусної (вірус гепатитів В, С, D) етіології, аутоімунне ураження печінки, хвороба Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, тиреотоксикоз, аутоімунний тиреоїдит, рак щитоподібної залози, цукровий діабет (ЦД) 1 типу, ЦД 2 типу (стадія декомпенсації), онкологічні захворювання, психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінити стан хворих, гострі інфекційні захворювання.



Критеріями включення хворих із дослідження були: хворі з гіпотиреозом, МАЖХП та їх поєднанням, ожиріння у хворих на гіпотиреоз та МАЖХП.

У обстежених пацієнтів визначали рівень сироваткового греліну за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) (тест-системи RayBio® Human/Mouse/Rat Ghrelin Enzyme Immunoassay Kit, відповідно до методики виробника). Рівень лептину та резистину в сироватці крові також досліджували за допомогою ІФА. Для оцінки рівня лептину використовували тест-системи Tecan Sunrise, LDN, Німеччина, а для визначення рівня резистину використовували реактиви фірми Mediagnost, Німеччина. Показник тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові визначали за допомогою імунохімічного методу з електрохімічною люмінесцентною детекцією (ECLIA) за допомогою тест-систем Cobas 6000/ Cobas 8000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). Рівень соматотропного гормону (GH), інсуліноподібного фактора-1 (соматомедину-С (IGF-1)), інсуліно-

подібного фактора росту зв'язувального протеїну-3 (IGFBP-3) у сироватці крові визначали за допомогою імунохімічного методу з хемілюмінесцентною детекцією (CLIA), використовуючи тест-системи Immulite (Siemens AG, Німеччина).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

Після узагальнення результатів проведених досліджень щодо визначення ступеня ураження печінки обстежених нами пацієнтів розподілено за ступенями важкості фіброзу печінки за шкалою METAVIR (рис.1).

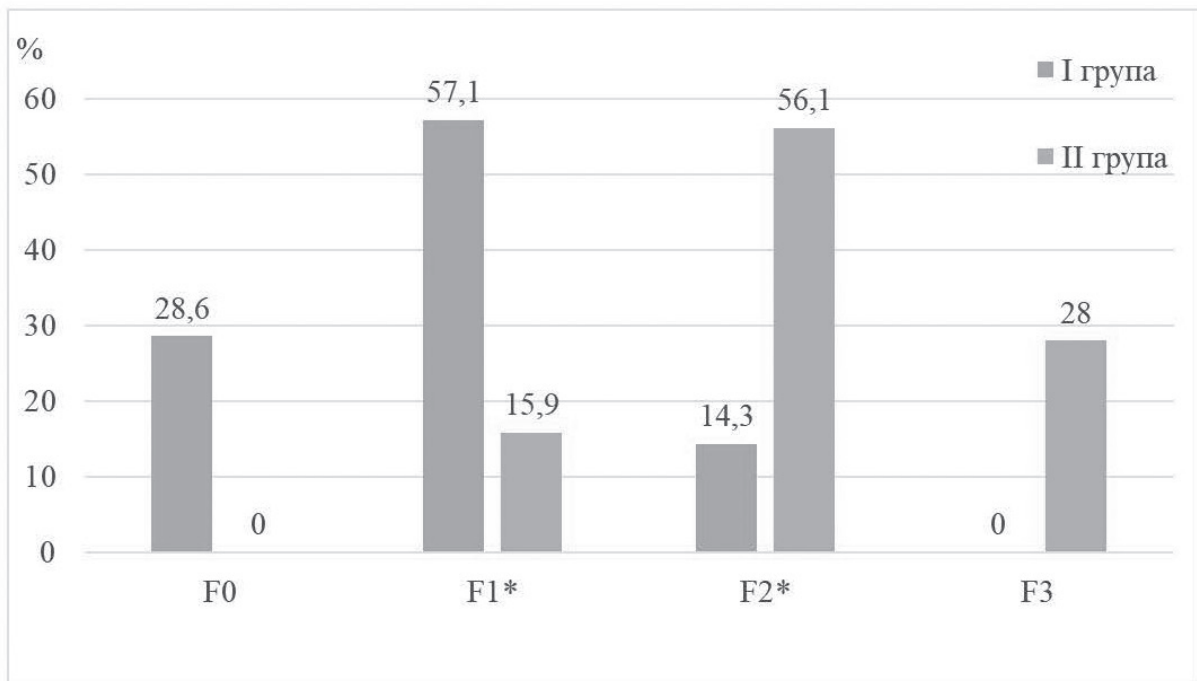


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих за ступенями важкості фіброзу печінки за шкалою METAVIR.

Примітка: між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$.

У хворих I групи із гіпотиреозом та ожирінням різної ступені вираженості при ураженні печінки, що відповідало СП, достовірно частіше встановлено обстежених із стадією фіброзу F1 за шкалою METAVIR (57,1 % пацієнтів – $p < 0,01$), тоді як серед хворих II групи достовірно частіше встановлено осіб із стадією фіброзу F2 за шкалою METAVIR (56,1 % па-

цієнтів – $p < 0,01$). Слід зауважити, що в жодного пацієнта I групи не діагностовано F3 стадія фіброзу за шкалою METAVIR, тоді як у II групі обстежених встановлено у 28,0 % випадків.

Проведено визначення рівнів гормонів-регуляторів метаболічних процесів у хворих із гіпотиреозом та ожирінням при МАЖХП (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень гормонів-регуляторів метаболічних процесів у сироватці крові в обстежених

Показник		Обстежені		
		Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
			I група (n=84)	II група (n=132)
ТТГ, мк/мл		2,73±0,07	4,58±0,08**	5,07±0,14***+
Інсулін, Од/мл		7,86±0,18	39,18±0,21***	46,22±0,16***+
Грелін, нг/мл		110,43±1,85	84,12±1,06*	56,30±0,56***++
Резистин, нг/мл		5,35±0,14	19,33±0,17***	31,77±0,22***++
Лептин, нг/ мл	Ж	6,52±0,09	36,58±0,09***	44,16±0,27***+
	Ч	3,27±0,07	17,44±0,06***	27,19±0,14***+

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Рівень ТТГ у сироватці крові, як і слід було очікувати, був підвищеним у обстежуваних нами пацієнтів. Також виявлено гіперінсулінемію, що є свідченням інсулінорезистентності (ІР) у даних пацієнтів на гіпотиреоз та ожиріння у поєднанні з МАЖХП. Оцінка рівня лептину та резистину в сироватці крові вказує на їх збільшення, із максимальним відхиленням від норми у пацієнтів II групи (з

ураженням печінки, що відповідає стадії стеатогепатиту). Рівень греліну в сироватці крові також підвищено у обстежуваних нами пацієнтів, проте максимальні значення виявлено в I групі обстежуваних хворих.

Оцінено рівні гормону росту, а також IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові в обстежуваних нами хворих, що представлено у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівень гормонів-регуляторів метаболічних процесів у сироватці крові в обстежених

Показник		Обстежені		
		Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі	
			1 група (n=84)	2 група (n=132)
GH, нг/мл	Ж	6,45±0,12	12,17±0,11**	23,04±0,07***++
	Ч	2,06±0,07	5,54±0,09**	10,17±0,12***++
IGF-1, нг/мл		186,77±1,23	144,11±2,19**	118,23±1,77**+
IGFBP-3, мкг/мл		5,21±0,08	3,25±0,06*	1,08±0,12***++

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих I та II груп різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Аналіз отриманих даних свідчить про збільшення рівня GH у сироватці крові у хворих із гіпофункцією щитоподібної залози та ожирінням при МАЖХП. Ці зміни супроводжувалися достовірним зменшенням показника IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові з макси-

мально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів із стеатогепатитом II групи.

Проаналізовано вплив гормонів-регуляторів метаболічних процесів на прогресування ураження печінки при гіпотиреозі та ожирінні (табл. 3).



Таблиця 3

**Зіставлення гормонів-регуляторів метаболічних процесів у сироватці крові
зі ступенем фіброзу печінки в обстежених хворих**

Показник	Обстежені хворі			
	І група (n=84)		ІІ група (n=132)	
	Ступінь фіброзу печінки за METAVIR			
	F1	F2	F2	F3
ТТГ, мк/мл	r= -0,56; p<0,05	r= -0,70; p<0,05	r= -0,82; p<0,01	r= -0,84; p<0,01
Інсулін, Од/мл	r= 0,76; p<0,01	r= 0,78; p<0,01	r= 0,80; p<0,01	r= 0,88; p<0,01
Грелін, нг/мл	r= -0,64; p<0,05	r= -0,72; p<0,05	r= -0,78; p<0,01	r= -0,90; p<0,01
Резистин, нг/мл	r= 0,78; p<0,01	r= 0,82; p<0,01	r= 0,88; p<0,01	r= 0,92; p<0,01
Лептин, нг/мл	r= 0,70; p<0,05	r= 0,76; p<0,01	r= 0,90; p<0,01	r= 0,94; p<0,01
GH, нг/мл	r= 0,60; p<0,05	r= 0,74; p<0,05	r= 0,78; p<0,01	r= 0,86; p<0,01
IGF-1, нг/мл	r= 0,70; p<0,05	r= 0,76; p<0,01	r= 0,74; p<0,01	r= 0,88; p<0,01
IGFBP-3, мкг/мл	r= 0,52; p<0,05	r= 0,74; p<0,05	r= 0,80; p<0,01	r= 0,94; p<0,01

Отримані результати кореляційного аналізу вказують на прямий вплив зміни рівнів інсуліну, лептину, резистину, GH, IGF-1 та IGFBP-3 на вираженість фіброзу у пацієнтів із гіпотиреозом та ожирінням. Більш сильну кореляцію встановлено у хворих ІІ групи переважно при F3 стадії ураження печінки за шкалою METAVIR. Зміна рівнів ТТГ і греліну негативно корелює зі ступенем ураження печінки при гіпотиреозі та ожирінні.

Отже, результати проведених досліджень вказують на залежність між зміною рівнів гормонів-регуляторів метаболічних процесів у сироватці крові та ступенем ураження печінки у хворих на гіпотиреоз та ожиріння. Подальші дослідження в даному напрямку можуть розкрити нові патогенетичні особливості перебігу та прогресування поєднаної

патології для розробки можливих шляхів їх корекції

Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз та ожиріння при МАЖХП встановлено гіперінсулінемію, а також збільшення рівня резистину, лептину, греліну та GH у сироватці крові, тоді як показники IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові були нижче за норму в даних пацієнтів.

2. Встановлено прямий зв'язок між рівнями інсуліну, резистину, лептину, GH, IGF-1 та IGFBP-3 у сироватці крові та вираженістю фіброзу за шкалою METAVIR у хворих на гіпотиреоз та ожиріння, тоді як показники ТТГ та греліну негативно корелюють зі ступенем фіброзу в даних пацієнтів.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Xue J, Li C, Ju J, Liang S. Association of insulin-like growth factor 1 and metabolic parameters with mild subclinical hypothyroidism in obese boys. *Sci Rep.* 2025 May 16;15(1):17017. doi: 10.1038/s41598-025-02084-x. PMID: 40379763; PMCID: PMC12084549.
- Mosca A, Della Volpe L, Alisi A, et al. The Role of the GH/IGF1 Axis on the Development of MAFLD in Pediatric Patients with Obesity. *Metabolites.* 2022 Dec 5;12(12):1221. doi: 10.3390/metabo12121221. PMID: 36557260; PMCID: PMC9788441.
- Liang S, Yu Z, Song X, et al. Reduced Growth Hormone Secretion is Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):250-256. doi: 10.1055/s-0043-124970. Epub 2018 Jan 16. PMID: 29341046.
- Stanley TL, Fourman LT, Zheng I, et al. Relationship of IGF-1 and IGF-Binding Proteins to Disease Severity and Glycemia in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23;106(2):e520-e533. doi: 10.1210/clinem/dgaa792. PMID: 33125080; PMCID: PMC7823253.



5. Cabrera D, Cabello-Verrugio C, Solís N, et al. Somatotropic Axis Dysfunction in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Beneficial Hepatic and Systemic Effects of Hormone Supplementation. *Int J Mol Sci*. 2018 May 2;19(5):1339. doi: 10.3390/ijms19051339. PMID: 29724029; PMCID: PMC5983806.
6. Clemmons DR. Role of IGF-binding proteins in regulating IGF responses to changes in metabolism. *J Mol Endocrinol*. 2018 Jul;61(1):T139-T169. doi: 10.1530/JME-18-0016. Epub 2018 Mar 21. PMID: 29563157.
7. Martínez-Castillo M, Rosique-Oramas D, Medina-Avila Z, et al. Differential production of insulin-like growth factor-binding proteins in liver fibrosis progression. *Mol Cell Biochem*. 2020 Jun;469(1-2):65-75. doi: 10.1007/s11010-020-03728-4. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32301061.
8. Fahlbusch P, Knebel B, Hörbelt T, et al. Physiological Disturbance in Fatty Liver Energy Metabolism Converges on IGFBP2 Abundance and Regulation in Mice and Men. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 10;21(11):4144. doi: 10.3390/ijms21114144. PMID: 32532003; PMCID: PMC7312731.
9. Dali-Youcef N, Vix M, Costantino F, et al. Interleukin-32 Contributes to Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance. *Hepatology*. 2019 Jul 19;3(9):1205-1220. doi: 10.1002/hep4.1396. PMID: 31497742; PMCID: PMC6719754.
10. Yan H, Li T, Wang Y, Li H, Xu J, Lu X. Insulin-like growth factor binding protein 7 accelerates hepatic steatosis and insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2019 Dec;46(12):1101-1110. doi: 10.1111/1440-1681.13159. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31397492.

Дата первинного надходження рукопису: 12.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 20.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616.211-002:616.98:578.834.11-06
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.52-57

FEATURES OF DYSOSMIA IN NASOPHARYNGITIS OF CORONAVIRUS (SARS-CoV-2) GENESIS

Haman Yu.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0475-3312>)

SHEI «Uzhhorod National University», Department of Surgical diseases, Medical Faculty, Uzhhorod

Abstract. *Introduction* The upper respiratory tract is affected in the early stage of COVID-19. Moreover, it has been studied that the cellular tropism of SARS-CoV-2 is limited to the nose ciliated epithelium and the oral cavity epithelium squamous. Initially, olfactory disorders, such as anosmia (complete loss of smell) or hyposmia (partial loss of smell), were not considered as specific symptoms.

The aim was to investigate and analyze information sources of thematic direction, which included pathological patterns of viral etiology and reactions of the upper respiratory tract mucosa in coronavirus infection.

Materials and methods. A systematic literature review was analysed, including publications by the past ten years in the databases PubMed, Scopus and Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials.gov, UpToDate/DynaMed, National Library named by Vernadsky, professional Ukrainian journals (according to the requirements of the Supreme Attestation Commission, Ministry of Education and Science of Ukraine). The selection of articles was made according to keywords.

The results of the studies showed that the olfactory nasal cavity epithelium is an area of enhanced binding, new coronavirus replication and accumulation, which is carried out by the active expression of two “host” receptors (ACE2 receptor blockers and TMPS2 inhibitors) and by numerous olfactory epithelium non-neuronal cells. The exact mechanism by which the virus leads to this symptom is still unclear. The proposed mechanism is that in “immunely balanced” individuals. The coronavirus damages the olfactory epithelium and causes acute local inflammation with edema and development of anosmia are which recovered after the acute phase. However, in individuals with a genetic predisposition to develop autoimmunity. The immune response to the any virus can create a parallel adequate autoimmune response, generating autoantibodies directed to olfactory receptors and related peptides (G-protein-coupled receptors), allowing the inflammatory process to access the central nervous system by the olfactory bulb. The inflammation is induced with the neurological symptom sprogress, including persistent anosmia, fatigue, brain fog, etc. The definitive clinical and pathophysiological of olfactory symptoms significance remains to be elucidated.

Conclusions. COVID-19 olfactory disorder in patients is an early symptom of the disease, usually severe with complete loss of olfactory function, but reversible in most cases. The clinical picture represents a specific lesion of the respiratory system, uncharacteristic for other respiratory viruses, with preservation of conditions for normal transnasal airflow in the presence or slight severity of edema, hyperemia of the nasal mucosa and/or rhinorrhea.

Key words: upper respiratory tract, nasopharyngeal mucosa, nasopharyngitis, dysosmia, SARS-CoV-2.

Особливості дизосмії при назофарингіті коронавірусного (SARS-CoV-2) генезу

Гаман Ю.В.

Резюме. *Вступ* Верхні дихальні шляхи уражаються на ранній стадії COVID-19. До того ж досліджено, що клітинний тропізм SARS-CoV-2 обмежений війчастим епітелієм носа та плоскоклітинним епітелієм ротової порожнини. Спочатку порушення нюху, такі як аносмія (повна втрата нюху) або гіпосмія (часткова втрата нюху), не вважалися специфічними симптомами,

проте деякі дослідження вказували на можливий зв'язок між досліджуваними розладами та COVID-19.

Мета дослідження. Дослідити та проаналізувати інформаційні джерела тематичного спрямування, які включали патологічні патерни вірусної етіології та реакції слизової оболонки верхніх відділів респіраторного тракту при коронавірусній інфекції

Матеріали та методи. Було проведено систематичний аналіз літератури, включаючи публікації за останні десять років у базах даних PubMed, Scopus та Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials.gov., UpToDate/DynaMed, Національної бібліотеки ім. Вернадського, у фахових українських журналах (за вимогами ВАК, МОН). Відбір статей здійснювався за ключовими словами.

Результати досліджень. Виявлено, що нюховий епітелій порожнини носа – ділянка посиленого зв'язування, реплікації та накопичення нового коронавірусу, що обумовлено активною експресією двох рецепторів «господаря» (протеаз АПФ2 і ТМПС2), численними нейрональними клітинами нюхового епітелію. Точний механізм, через який вірус призводить до цього симптому, досі незрозумілий. Запропо-



нований механізм полягає в тому, що у «імунітетно збалансованих» осіб коронавірус пошкоджує нюховий епітелій та викликає гостре місцеве запалення з набряком та розвитком аносмії, яке відновлюється після гострої фази. Однак у осіб із генетичною схильністю до розвитку аутоімунітету імунна відповідь на вірус може створити паралельну аутоімуунну відповідь, створюючи аутоантитіла, спрямовані на нюхові рецептори та подібні пептиди (рецептори, пов'язані з G-білком), що дозволяє запальному процесу в центральній нервовій системі через нюхову цибулину, де індукується запалення з розвитком неврологічних симптомів, включаючи стійку аносмію, втому, туман у мозку тощо. Остаточну клінічну та патофізіологічну важливість нюхових симптомів ще належить з'ясувати [32].

Висновки. Розлад нюху у пацієнтів із COVID-19 є раннім симптомом захворювання, зазвичай важкого ступеня з повною втратою функції відчуття запахів, але здебільшого зворотний. Клінічна картина представляє особливе, нехарактерне для інших респіраторних вірусів ураження респіраторної системи із збереженням умов для нормального трансназального потоку повітря при присутності або незначній виразності набряку, гіперемії слизової носа та/або ринореї.

Ключові слова: верхні дихальні шляхи, слизова оболонка назофарингіальної зони, назофарингіт, дизосмії, SARS-CoV-2.

Introduction

The upper respiratory tract is affected early in COVID-19. Moreover, it has been studied that the cellular tropism of SARS-CoV-2 is limited to the nose ciliated epithelium and the oral cavity squamous epithelium [1]. Initially, olfactory disorders, such as anosmia (complete loss of smell) or hyposmia (partial loss of smell), were not considered specific symptoms, however, some studies have indicated a possible link between the disorders under study and COVID-19. After the spread of the virus in Europe, it became apparent that anosmia and hyposmia are important criteria for diagnosing the disease. Therefore, the WHO recognized olfactory disorders as one of the main symptoms of COVID-19. At the same time, chemosensory insufficiency is most often an early, and sometimes the only manifestation of infection in carriers of the SARS-CoV-2 virus, who do not have other symptoms [2,3]. There has been increasing interest in the possible causes of early and specific chemosensory deviation in COVID-2019. We reviewed recent studies that have shown that the prevalence of symptoms such as olfactory and gustatory dysfunction in patients with COVID-19 is not the same in different populations. This is likely due to differences in the S-protein of several viral strains, or interpopulation differences in human proteins. These used by the virus for cell entry, which alters the infectious properties of the virus, respectively, the cellular and molecular mechanisms underlying virus-induced anosmia, especially highlighting new evidence of the key role of olfactory epithelium supporting cells of the [4].

The obtained data indicates brain damage in COVID-19, which interpreted the possibility of infection and pathways of SARS-CoV-2 to penetrated into the brain through the nasal cavity olfactory epithelium. The prospects of using

symptoms of chemosensory dysfunction for rapid screening diagnostics of COVID-19 in the early stages of the disease were also analyzed [5]. Anosmia and hyposmia significantly affect the patients quality of life and have many etiological factors, including trauma, inflammatory conditions, in particular, chronic rhinosinusitis, neoplasms and viral infections (rhinovirus and SARS-CoV-2 too) [6].

Olfactory disorders are one of the main manifestations of COVID-19, but studies are still needed to clarify the mechanism associated with the development of anosmia and hyposmia caused by SARS-CoV-2 [3]. The main route of entry of SARS-CoV-2 into the body is the nasal mucosa. Conductive anosmia occurs due to nasal congestion, which is common with many viruses, and may be accompanied by symptoms of rhinorrhea and rhinitis. However, studies show that loss of smell in COVID-19 occurs in most cases independently of these symptoms [7]. Olfactory epithelial damage is the mechanism identified as the most likely cause of olfactory dysfunction caused by SARS-CoV-2, which may be exacerbated by central nervous system (CNS) damage [8,9]. The COVID-19 Access Accelerator has become an unexpected global effort to rapid development and expand diagnostics, treatments, and ensure equitable global access to COVID-19 vaccines, initiated by WHO and partners [10].

Since the WHO Director-General's declaration of a public health emergency of international concern in May 2023 and the emergency final phase. WHO has continued to lead the global response to COVID-19, semi-working with partners and governments, to transition by long-term, integrated management of COVID-19 and other coronavirus dangers. Current activities in this leading have included regular reporting, supporting ongoing research, updating recommendations and attitudes,



virus trends monitoring and vaccine formulations improving according to need [2].

WHO has developed a strategical and operational plan about the help many countries address in COVID-19 as part of their current health systems, to conduct this transition. The plan assists the sustainable, evidence-based management of the significant coronavirus dangers, aligning COVID-19 responses with broader strategies for Respiratory tract disease control and public health stability. Strains of Omicron virus have a shorter incubation period than pre-Omicron virus strains, which now constitute the vast majority of virus strains circulating in humans [11,12].

The aim was to investigate and analyze information sources of thematic direction, which included pathological patterns of viral etiology and reactions of the upper respiratory tract mucosa in coronavirus infection.

Materials and methods

A systematic literature review was analysed, including publications by the past ten years in the databases PubMed, Scopus and Web of Science, Cochrane Library, Embase, Clinical Trials.gov., UpToDate/DynaMed, National Library named by Vernadsky, professional Ukrainian journals (according to the requirements of the Supreme Attestation Commission, Ministry of Education and Science of Ukraine). The selection of articles was made according to keywords.

Results

The researchers sequenced the RNA in each cell, one cell at a time. (To put all the work into perspective, each patient's swab yielded an average of 562 cells.) for the getting a detailed picture of what's happening in the nasopharynx during coronavirus infection. The RNA data allowed the team to pinpoint which cells were present, which contained virus-derived RNA—a hallmark of infection—and which genes the cells were turning on and off in response [13,14].

It soon became clear that the nose and throat epithelial cells covering undergo significant changes in the presence of coronavirus infection. The cells generally became more diverse in type. There was an increasing in the level of secretory and goblet cells, which produced by mucus. At the same time, there was a striking loss of mature ciliated cells that line the airways, along with immature ciliated cells increasing in (which may have been trying to compensate) [15].

The researchers found SARS-CoV-2 RNA in a variety of cell types, including immature ciliated cells and secretory cells specific subtypes, squamous cells, and goblet cells. Infected cells, compared with uninfected “witness” cells, had more activated genes involved in the productive response to infection. The mucous membrane is a component of the nasal airways. In particular, the COVID-19 pandemic has demonstrated that the olfactory mucosa is an integral part of a heterogeneous barrier critical for upper respiratory tract immunity. However, insufficient knowledge about olfactory mucosal immunity hinders attempts to protect this tissue from infections and other diseases [16]. Upper respiratory tract infection caused by SARS-CoV-2 can lead to smell and taste loss, in prolonged COVID [20] and potential systemic spread of the virus [17]. Perhaps most importantly, this not only poses a risk to immunocompromised and unvaccinated individuals, but also creates an opportunity for the virus to evolve to evade the immune response. Experimental data indicate that nasal tissues are less protected from SARS-CoV-2 reinfection than the lungs [18]. Indeed, in models of airborne infectious disease, the nasal mucosa is typically unprotected even in the presence of systemic immunity [19]. Protection of the upper respiratory tract from infection should be a key correlate of protective responses, both against SARS-CoV-2 and against other respiratory infections. The nasal airway is a point of entry for many pathogens, and the establishment of protective immunity in this tissue is an important way to break the chain of infection transmission [20,21].

Many approaches have been proposed to establish local protective immunity, the effectiveness of which is currently limited by two considerations: what immune parameters are required to protect the nasal passages(?) and how can this tissue-specific immunity be generated? [22]. Among the complicating factors is that the nasal mucosa contains at least two different types of tissues that require protection, namely the olfactory mucosa (or olfactory epithelium) and the airway mucosa, each of which has unique immune features [23].

It is generally accepted that a tissue-specific mucosal immune response is required to protect the upper airways more than the lower airways [24].

Numerous hypotheses have been proposed as to what constitutes this mucosal response:



secretory IgA antibodies, resident T cells and mucosal cytokines are often mentioned [4]. Olfactory epithelial damage may also be exacerbated by an inflammatory response leading to cell death known as pyroptosis. The immune system is activated upon recognition of a pathogen, which causes to an increase in the secretion of proinflammatory cytokines and chemokines: interleukin (IL)-6, interferon gamma (IFN- γ), chemoattractant proteins from monocyte chemoattractant protein-1, and interferon-induced protein 10 (IP-10). These cytokines indicate a response more focused on the recruitment of monocytes and T lymphocytes. Chemosensory deficits are often the first, and sometimes the only, signs in asymptomatic carriers of SARS-CoV-2 [25].

The studies have demonstrated a possible correlation between anosmia and IL-6 levels in addition. IL-6 induces the expression of several acute phase proteins, including C-reactive protein, serum amyloid A, α 1-antitrypsin, haptoglobin, fibrinogen, and complement components. Therefore, patients with higher IL-6 levels have more severe olfactory disorders. High cytokine production may be triggered the death of olfactory neurons. Replacement of olfactory epithelial neurons by basal stem cells requires a longer recovery time, which explains cases of persistent anosmia [26]. Secreted immunoglobulins play a critical role in protecting the mucosal surfaces of the respiratory tract [27]. Testing for antibodies in the oral or nasal mucosa may be a low-cost and less invasive alternative to testing for antibodies in serum. Further studies are needed to studying and understanding of the duration of antibody detection in the nasopharyngeal zone mucosa and how antibody concentrations change will have over time. SARS-CoV has the ability to infect the CNS via synapses, using olfactory nerve afferent fibers to reach the olfactory bulb, which increases the likelihood that the virus will use this route of infection [27,28].

Comparisons of nasopharyngeal swabs from individuals with varying degrees of COVID-19 disease severity have demonstrated a violation of the early immune response. Epithelial cells showed increased activation of genes involved in antiviral responses in patients with mild to moderate COVID-19, particularly, genes stimulated by type I interferon are a very early alarm signal about the broader immune system activation [22,29,30].

In people who have developed severe COVID-19 requiring mechanical ventilation in the majority cases. Most notably, their epithelial cells had a significant muted response to interferon, despite the presence of large amounts of virus. At the same time, their smears showed increased numbers of immune cells, macrophages that promote inflammatory responses. "All people with severe COVID-19 had a suppressed response to interferon in epithelial cells early on, and they were never able to mount a defense," says Ordoñas-Montañez. "Having the right amount of interferon at the right time may be a crucial factor in fighting SARS-CoV-2 and other viruses" [31,32].

Conclusions

Olfactory disorder in patients with COVID-19 is an early significant symptom of the disease, usually severe duration with complete loss of olfactory function, but reversible in majority cases. The clinical picture represented a specific lesion of the respiratory tract, uncharacteristic for other respiratory viruses, with conditions safe-keeping for normal transnasal airflow or slight severity of edema, nasal mucosa hyperemia and/or rhinorrhea. The results of the studies presented that the nasal cavity olfactory epithelium is an area of increased conjuncturing, replication and accumulation of the new coronavirus, which is by to the active expression of two «host» receptors (ACE2 receptor blockers and *TMPS2* inhibitors) by olfactory epithelium numerous non-neuronal cells. [31,32]. The exact mechanism how virus leads to this symptom is still unclear. The proposed mechanism is that in "immunely balanced" individuals, the coronavirus damages the olfactory epithelium and causes acute local inflammation with edema and development of anosmia, which recovers after the acute phase. However, in individuals with a genetic predisposition to develop autoimmunity, the immune response to the virus can create a parallel autoimmune response, generating autoantibodies targeting olfactory receptors and related peptides (G-protein coupled receptors), which allows the inflammatory process to enter the central nervous system via the olfactory bulb, where inflammation is induced with the development of neurological symptoms, including persistent anosmia, fatigue, brain fog, etc. The clinical and pathophysiological significance definitive of olfactory symptoms remains to be elucidated [32].



REFERENCES

1. Lewis D. Is the coronavirus airborne? Experts can't agree. NatureNews. April 2, 2020. Access: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-00974-w>
2. Coronavirus: WHO rethinking how Covid-19 spreads in air. BBC News. 8 July 2020. Access: <https://www.bbc.com/news/world-53329946>
3. Butowt R, Bilinska K, von Bartheld CS. Olfactory dysfunction in COVID-19: new insights into the underlying mechanisms. Trends Neurosci. 2023 Jan;46(1):75-90. doi: 10.1016/j.tins.2022.11.003. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36470705
4. Agyeman AA, Lee Chin K, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2020; 95(8):1621-31. - PMC - PubMed
5. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. Neuroscientist. 2021 Dec;27(6):582-603. doi: 10.1177/1073858420956905. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32914699; PMCID: PMC7488171.
6. Mohamed R, Alsuhibani R, Almasaoud H et al. Assessment of anosmia/hyposmia in post-COVID-19 patients: a cross-sectional study in an eastern province of Saudi Arabia. Acta Biomed. 2023 Dec 5; 94(6):e2023259. doi: 10.23750/abm.v94i6.15130. PMID: 38054673
7. Shen J, Wu L, Wang P et al. Clinical characteristics and short-term recovery of hyposmia in hospitalized non-severe COVID-19 patients with Omicron variant in Shanghai, China. 2022 Nov 7;9:1038938. doi: 10.3389/fmed.2022.1038938. eCollection 2022. PMID: 36419783
8. Wu H, Sun Q, Yuan Set al. Receptors: Their Actions from Hypertension to Cognitive Impairment. Cardiovasc Toxicol. 2022 Apr; 22(4):311-325. doi: 10.1007/s12012-022-09730-0. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35211833 Free PMC article. Review.
9. Colizzi M, Peghin M, De Martino M et al. Mental health symptoms one year after acute COVID-19 infection: Prevalence and risk factors. 2023 Jan-Mar;16:38-46. doi: 10.1016/j.rpsm.2022.05.008. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35755492
10. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. Acta Biomed. 2020 Mar 19;91(1):157-160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397. PMID: 32191675; PMCID: PMC7569573.
11. Xu X, Wu Y, Kummer AG et al. Assessing changes in incubation period, serial interval, and generation time of SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2023; 21,: 374). <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03070-8>
12. Shponka IS, Usova OM. The influence of external factors on the development of olfactory disorders in patients with the coronavirus disease 2019: an immunomorphological assessment Medicni perspektivi. 2024;29(1):4-9. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2024.1.300438>
13. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020. 395(10224): 565-574. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30251-8)
14. Komisarenko SV. Polyuvannya vchenykh na koronavirus SARS-COV-2 shcho vyklykaye COVID-19; naukovi stratehiyi podolannya pandemiyi [Scientists' hunt for the SARS-COV-2 coronavirus that causes COVID-19: scientific strategies for overcoming the pandemic]. Visn. Nac. Acad. Nauk Ukr. 2020; 8: 29-77. <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029> (In Ukrainian)
15. Sungnak W, Huang N, Becavin C et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat. Med. 2020. 26: 681-687. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0868-6>
16. Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Access: <https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/medicine/mrc-gida/2020-03-30-COVID19-Report-13.pdf>
17. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995-8. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00122
18. Bilinska K, Jakubowska P, von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: identification of cell types and trends with age. ACS Chem Neurosci. 2020; 11(11):1555-62. doi: 10.1021/acschemneuro.0c00210 -
19. Hopkins C, Surda P, Kumar N. Presentation of new onset anosmia during the COVID-19 pandemic. Rhinology 2020;58(3):295-8. doi: 10.4193/Rhin20.116 - DOI - PubMed
20. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C et al. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. Sci Adv. 2020;



- 6(31):eabc5801. doi: 10.1126/sciadv.abc5801 - DOI - PMC - PubMed
21. Baxter BD, Larson ED, Merle L et al. Transcriptional profiling reveals potential involvement of microvillous TRPM5-expressing cells in viral infection of the olfactory epithelium. *bioRxiv* [Preprint]. 2020 Dec 1:2020.05.14.096016. doi: 10.1101/2020.05.14.096016. Update in: *BMC Genomics*. 2021 Mar 30;22(1):224. doi: 10.1186/s12864-021-07528-y. PMID: 32511400; PMCID: PMC7263547.
 22. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL et al. Sudden and Complete Olfactory Loss of Function as a Possible Symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul 1;146(7):674-675. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0832. PMID: 32267483.
 23. Horlenko OM, Hechko KA, Hechko MM et al. Cytomorphological characteristics of the Nasopharyngeal zone Mucosa in children with Covid-19. *Wiadomości Lekarskie* 2025;(9):1741-1745. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek/212502>
 24. Zhang L, Jackson CB, Mou H et al. 0. The D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein reduces S1 shedding and increases infectivity. Preprint. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.12.148726
 25. van Baarle D, Nawijn MC Variant-specific local tissue response to SARS-CoV-2 in the nasal mucosa. *Nat Immunol*. 2025 Feb; 26(2):152-154. doi: 10.1038/s41590-024-02067-6.
 26. de Los Rios Kobara I, Jayewickreme R, Lee MJ et al. Interferon-mediated NK cell activation increases cytolytic activity against T follicular helper cells and limits antibody response to SARS-CoV-2. *Stanford COVID-19 Biobank. Nat Immunol*. 2025 Dec; 26(12):2201-2217. doi: 10.1038/s41590-025-02341-1. Epub 2025 Nov 21.
 27. Bertlich M, Stihl C, Weiss BG et al. Characteristics of impaired chemosensory function in hospitalized COVID-19 Patients. Preprint SSRN. 2020. Access: doi: 10.2139/ssrn.3576889.
 28. DosSantos MF, Devalle S, Aran V et al. Neuromechanisms of SARS-CoV-2: a review. *Front Neuroanat*. 2020; 14:37. doi: 10.3389/fnana.2020.00037
 29. Horlenko OM, Hechko KA, Prylypko LB et al. Comprehensive approach to comparative characteristics of clinical and laboratory parameters of the study in children - in 6 months after covid-19 treatment and 6 months after Covid-19 vaccination. *Wiadomości Lekarskie* 2025;(4):838-844. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek/203895>
 30. José Ordovás-Montañés, Carmen Gerlach, Pedro Moraes-Vieira et al. Navigating COVID-19: Starting a lab during the pandemic, *Immunity*. 2021; Volume 54, Issue 10: 2169-2171. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.020>.
 31. Walsh JML, Miao VN, Owings AH et al. Variants and vaccines impact nasal immunity over three waves of SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2025 Feb;26(2):294-307. doi: 10.1038/s41590-024-02052-z.
 32. Paula David, Anna Malkova, Chapter 23 - Anosmia in COVID-19 and post-COVID syndrome, Editor(s): Yehuda Shoenfeld, Arad Dotan, In *Future of Autoimmunity Research, Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID19 Syndrome and COVID-19 Vaccination*, Academic Press. 2023: 487-494. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-18566-3.00010-4>.

Дата первинного надходження рукопису: 16.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 20.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616.94-053.31/.32-036.1-074-037-036.88
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.58-65

РОЛЬ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ РОЗРАХУНКОВИХ ІНДЕКСІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛЕТАЛЬНОСТІ ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМУ СЕПСИСІ

Крецу Н. М. (ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0241-0700>),

Руснак М. С. (ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0007-5750-0881>)

Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, м. Чернівці

Резюме. Вступ. Неонатальний сепсис залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності новонароджених, що потребує раннього виявлення пацієнтів із високим ризиком несприятливого перебігу. Використання доступних гематологічних розрахункових індексів дозволяє своєчасно оцінити виразність системної запальної відповіді та покращити прогнозування результатів лікування.

Мета дослідження: у ретроспективному когортному порівняльному дослідженні оцінити діагностичну інформативність і прогностичну значущість нейтрофільно-лімфоцитарного та тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношень у новонароджених із різними клінічними наслідками неонатального сепсису.

Матеріали та методи. Проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що дозволило ретроспективно вивчити клініко-параклінічні характеристики 61 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». У відповідності до мети роботи немовлят розподілили на 3 клінічні групи порівняння. I групу сформували 26 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис», який закінчився одужанням, II групу – 15 новонароджених, у яких септичний процес закінчився летально. Контрольну групу склали 20 новонароджених, у яких спостерігалася перинатальна патологія, але інфекційно-запальний процес було спростовано. За результатами загальноно аналізу крові, при поступленні та в динаміці через 72 години від початку лікування, проаналізовано абсолютний вміст лейкоцитів, тромбоцитів, абсолютне число нейтрофілів, а також розрахункові індекси: нейтрофільно-лімфоцитарне та тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення.

Результати досліджень. Летальний перебіг неонатального сепсису асоціювався з тяжким станом одразу при народженні, необхідністю проведення реанімаційних заходів та вищою бальною оцінкою за шкалою nSOFA, що свідчить про виражену початкову мультиорганну дисфункцію. Тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення може в комплексі розглядатись як додатковий маркер тяжкого септичного процесу в динаміці лікування та несприятливого прогнозу із наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ=2,24 (95 % ДІ: 1,27–3,94), ВР=1,49 (95 % ДІ: 1,12–2,01) і АР=19%.

Висновки. Підвищення абсолютної кількості лейкоцитів понад 20000/мм³ та прогресуюча тромбоцитопенія (<100 000/мм³) у динаміці лікування можуть розглядатися як важливі маркери тяжкості перебігу сепсису, які супроводжуються зростанням показників клініко-епідеміологічного ризику смертності (ВШ=2,57, ВР=1,57, АР=23 % та ВШ=2,39, ВР=1,54, АР=22 %). Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення продемонструвало найбільшу значущість у прогнозуванні ризику летальності на тлі септичного процесу (ВШ=6,71, ВР=2,13 і АР=43 %) зі специфічністю 88,5% при його значенні $\geq 5,38$ ум. од.

Ключові слова: новонароджені, неонатальний сепсис, гематологічні маркери.

The role of hematological calculation indices in predicting the course and mortality of neonatal sepsis

Kretsu N.M., Rusnak M.S.

Abstract. Introduction. Neonatal sepsis remains one of the leading causes of morbidity and mortality in newborns, requiring early detection of patients at high risk of adverse outcomes. The use of available hematological indices allows for timely assessment of the severity of the systemic inflammatory response and improves the prediction of treatment outcomes.

The aim is in a retrospective cohort comparative study, evaluate the diagnostic informativeness and prognostic significance of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in newborns with different clinical outcomes of neonatal sepsis.

Materials and methods: The medical records of inpatients were analyzed, which allowed for a retrospective study of the clinical and paraclinical characteristics of 61 newborns who received treatment in the neonatal



departments of the Chernivtsi Regional Children's Clinical Hospital. In accordance with the purpose of the study, the infants were divided into three clinical comparison groups. Group I consisted of 26 patients diagnosed with neonatal sepsis, which ended in recovery, and group II consisted of 15 newborns in whom the septic process was fatal. The control group consisted of 20 newborns with perinatal pathology, but without infectious-inflammatory processes. Based on the results of a complete blood count upon admission and 72 hours after the start of treatment, the absolute content of leukocytes, platelets, and neutrophils was analyzed, as well as the calculated indices: neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios.

Research results. Fatal neonatal sepsis was associated with a more severe condition at birth, the need for resuscitation measures, and a higher nSOFA score, indicating severe initial multiorgan dysfunction. The platelet-lymphocyte ratio can be considered as an additional marker of severe septic process in the dynamics of treatment and unfavorable prognosis with the following clinical and epidemiological risk indicators: OR=2,24 (95% CI: 1,27–3,94), RR=1,49 (95% CI: 1,12–2,01), and AR=19%.

Conclusion. An increase in the absolute white blood cell count above 20,000/mm³ and progressive thrombocytopenia (<100,000/mm³) during treatment can be considered important markers of the severity of sepsis, accompanied by an increase in clinical and epidemiological risk of mortality (OR=2,57, RR=1,57, AR=23% and OR=2,39, RR=1,54, AR=22%). The neutrophil-lymphocyte ratio showed the greatest significance in predicting the risk of mortality against the background of a septic process (OR=6,71, RR=2,13, and AR=43%) with a specificity of 88,5% at a value of $\geq 5,38$ conventional units.

Key words: newborns, neonatal sepsis, hematological markers.

Вступ

Неонатальний сепсис (НС) залишається однією з найкритичніших проблем сучасної неонатальної практики, що значною мірою сприяє захворюваності та смертності у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН) у всьому світі [1]. Частота НС значно варіює, починаючи від 1 до 4 випадків на 1000 живонароджених у країнах із високим рівнем доходу до 49–170 випадків на 1000 живонароджених у країнах із низьким та середнім рівнем доходу, причому рівень летальності може сягати 24% [2]. Незважаючи на досягнення в підтримуючій терапії, раннє розпізнавання та швидке лікування мають вирішальне значення для покращення результатів НС. Однак постановка точного діагнозу часто є складною через неспецифічний характер клінічних ознак [3]. Саме своєчасне виявлення НС та призначення відповідної антимікробної терапії відіграють ключову роль у зменшенні несприятливих наслідків, таких як порушення нервово-психічного розвитку, мультиорганна дисфункція (МОД) та смерть, тоді як непотрібне використання антибіотиків збільшує ризик резистентності до антимікробних препаратів та розвитку побічних ефектів [4].

«Золотим стандартом» для підтвердження діагнозу сепсису є виявлення збудника в гемокультурах, однак очікування результатів протягом 48–72 годин, «правильна» техніка забору крові, швидка та належна обробка, дотримання стерильних протоколів та виконання досвідченим фахівцем впливають на рівень позитивності гемокультур. На жаль, навіть за наявності серйозних інфекцій, збуд-

ники часто не можуть бути ідентифіковані в гемокультурах [5].

Незважаючи на постійну розробку та удосконалення нових діагностичних тестів, рутинний доступ до них залишається обмеженим і дороговартісним, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Тому саме загальний аналіз крові (ЗАК) залишається широко використовуваним, легкодоступним і економічно ефективним тестом, валідність якого доведена в численних дослідженнях. Окрім того, використання нових доступних параметрів ЗАК підвищують його специфічність і чутливість у діагностиці сепсису, адже ці недостатньо використовувані маркери пропонують глибоке розуміння імунних відповідей та запальних процесів [6].

Аналіз абсолютного вмісту лейкоцитів показав, що він починає зростати від 6000 до 30000/мм³ на першу добу життя та знижується до 5000–20000 мм³ пізніше. Кількість нейтрофілів, як правило, нижча у передчасно народжених немовлят та досягає піку через 6–8 годин після народження [7]. Проте такі клінічні стани, як материнська лихоманка та гіпертензія, перинатальна асфіксія, синдром аспірації меконію, хірургічний шлях пологорозрішення, внутрішньошлуночкова кровотеча, гемоліз, пневмоторакс, судоми та навіть інтенсивний плач, впливають на кількість нейтрофілів у периферичній крові. В огляді літератури, проведеному Шармою та ін. [8], повідомляється, що лейкопенія (кількість лейкоцитів <5000/мм³) має низьку чутливість (29%), але високу специфічність (91%) для діагностики НС. Додаткові дослідження показали, що лей-



копенія є більш ефективним прогностичним показником сепсису, ніж лейкоцитоз (лейкоцити $>20000/\text{мм}^3$) через 4 години. Слід також зазначити, що нормальна загальна кількість лейкоцитів не може дозволити виключити наявність септичного процесу, оскільки 50,0% неонатальних випадків сепсису з позитивними результатами посівів крові мають нормальну загальну кількість лейкоцитів [9].

Абсолютне кчисло нейтрофілів (АЧН) також оцінюється у новонароджених із підозрою на сепсис. Нейтропенія (АЧН $<1000/\text{мм}^3$ через ≥ 4 год) вважається більш специфічною для НС з раннім початком, на відміну від нейтрофілії (АЧН $\geq 10000/\text{мм}^3$) [10]. Однак інтерпретація АЧН повинна також враховувати гестаційний та постнатальний вік новонародженого, оскільки нижня межа АЧН зменшується зі зниженням гестаційного віку. Крім того, аналіз 30 354 гемограм, отриманих протягом перших 72 годин життя, показав, що АЧН досягає піку пізніше у передчасно народжених новонароджених <28 тижнів вагітності порівняно з новонародженими ≥ 28 тижнів вагітності (24 год життя проти 6–8 год відповідно) [11].

Новими біомаркерами у діагностиці та прогнозуванні НС виступають співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами (НЛС) та співвідношення між тромбоцитами та лімфоцитами (ТЛС). Так, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів відображає баланс між вродженою та адаптивною імунною реакцією. Метааналіз 2023 року виявив об'єднану чутливість 79% та специфічність 91% для НЛС у діагностиці неонатального сепсису, що вказує на його потенціал як запального маркера [12]. НЛС швидко зростає після інфікування та часто пов'язане з тяжкістю захворювання [13]. З'являється все більше досліджень, які демонструють, що НЛС має клінічне значення для діагностики септичного процесу в новонароджених і пов'язане з тяжкістю та прогнозом захворювання [14].

Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів широко вивчалось у дорослих як маркер системного запалення, а нещодавно його почали активно вивчати у новонароджених. Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів збільшується при запальній реакції, оскільки змінюється мікроциркуляція організму, збільшується проникність кровеносних судин, активуються тромбоцити та значна їх кількість агрегується, що, у свою чергу, по-

силює запальну реакцію організму. Таким чином, діагностичними ознаками НС, згідно з даними літератури, можуть бути порогові прогностичні співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів від 1,24 до 6,76 ум. од. та співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів від 57,7 до 94,05 ум. од. [15,16].

Стосовно рівня тромбоцитів, то тромбоцитопенія – це неспецифічна пізня знахідка за НС. Встановлено, що кількість тромбоцитів нижче $100000/\text{мм}^3$ протягом перших 10 днів постнатального періоду і нижче $150000/\text{мм}^3$ у пізніші періоди життя асоціюється з сепсисом [17].

Отже, враховуючи доступність загального аналізу крові, дослідження даних розрахункових параметрів може підвищити точність діагностики НС і його прогнозування, особливо в умовах обмежених ресурсів.

Мета дослідження

У ретроспективному когортному порівняльному дослідженні оцінити діагностичну інформативність і прогностичну значущість нейтрофільно-лімфоцитарного та тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношень у новонароджених із різними клінічними наслідками неонатального сепсису.

Матеріали та методи

Робочою гіпотезою дослідження було припущення, що у новонароджених із НС нейтрофільно-лімфоцитарне та тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення асоційовані з перебігом і клінічними наслідками захворювання, мають достовірні відмінності залежно від клінічного наслідку захворювання та можуть бути використані як додаткові діагностичні й прогностичні маркери, зокрема щодо ризику летального результату. Відповідно до поставлених завдань було проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих, що дозволило ретроспективно вивчити клініко-паклінічні характеристики 61 новонароджених, які отримували лікування у неонатальних відділеннях ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня». У відповідності до мети роботи немовлят розподілили на 3 клінічні групи порівняння. I групу сформували 26 пацієнтів із діагнозом «Неонатальний сепсис», який закінчився одужанням, II групу – 15 новонароджених, у яких септичний процес закінчився летально. Контрольну групу склали 20 новонароджених, у яких спостерігалася

перинатальна патологія, але інфекційно-запальний процес було спростовано. За осно-

вними клінічними характеристиками сформовані групи були співставимі (табл. 1).

Таблиця 1

Загальна характеристика груп порівняння

Показник			I група (n=26)	II група (n=15)	Контрольна група (n=20)	p
Гестаційний вік, тижні		M±m	36,1±2,77	36,4±1,21	37,4±0,67	P>0,05
Маса тіла при народженні, г		M±m	2620,2±149,31	2521,5±252,49	2922,0±182,41	P>0,05
Довжина тіла при народженні, см		M±m	49,1±1,16	49,2±2,08	50,4±1,04	P>0,05
Стать	хлопчик	абс. (%)	13 (50)	12 (80)	12 (60)	P _{I,II} <0,05
	дівчинка	абс. (%)	13 (50)	3 (20)	8 (40)	P _{I,II} <0,05
Місце проживання	місто	абс. (%)	12 (46,2)	5 (33,3)	9 (45)	P>0,05
	село	абс. (%)	14 (53,8)	10 (66,7)	11 (55)	P>0,05
Шлях народження	природно	абс. (%)	13 (50)	9 (60)	14 (70)	P>0,05
	кесарів розтин	абс. (%)	13 (50)	6 (40)	6 (30)	P>0,05

Примітка: p – критерій Стьюдента.

За результатами загального аналізу крові, при поступленні та в динаміці через 72 години від початку лікування проаналізовано абсолютний вміст лейкоцитів, тромбоцитів, абсолютне число нейтрофілів, а також розраховані індекси: нейтрофільно-лімфоцитарне та тромбоцитарно-лімфоцитарне співвідношення.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної величини (M) та стандартної похибки середньої (m). Показники клініко-епідеміологічного ризику оцінювали за обчисленням відношення шансів події (ВШ) та відносного ризику (ВР) з урахуванням їх 95% довірчих інтервалів (95% ДІ), а також показника атрибутивного ризику (АР). Статистичну обробку фактичних даних проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 8.0, при відомому числі спостережень (n). Критичний рівень значущості «P» при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні вважали при p<0,05.

Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

У роботі показано, що середній вік новонароджених на момент поступлення до відділень Чернівецької обласної дитячої клінічної лікар-

ні становив 7,07±0,52 доби у I групі та 9,15±1,15 доби у представників II групи (P>0,05). У групі порівняння новонароджені поступали на 6,75±1,69 доби. Зазначені відмінності ймовірно демонструють необхідність у тривалішому періоді стабілізації новонароджених II групи перед подальшим переводом, що зумовлювалося важкістю стану вже на етапі пологодопоміжних закладів, оскільки вже при народженні у 86,7% представників II групи на противагу 65,4% новонароджених I групи констатований тяжкий стан після народження (P>0,05), який потребував проведення первинних реанімаційних заходів. Це підтверджувалось й гіршою динамікою адаптації до позаутробних умов життя в даній групі пацієнтів. Так, середні показники за системою Апгар були такими: на 1-й хвилині життя середня сума балів у новонароджених I групи становила – 5,6±0,23 та у II групи – 4,2±0,58 (P<0,05), а на 5-й хвилині життя відповідно – 6,1±0,39 і 5,8±0,79 бала (P>0,05). У контрольній групі дані показники становили 7,8±0,28 і 8,2±0,24 бала (P_{I,II,K}<0,05). Попри відсутність статистично вірогідних відмінностей за частотою проведення первинної реанімаційної допомоги новонародженим груп порівняння все ж заходи щодо стабілізації функції життєвоважливих органів асоціювали із ризиком летальності на тлі септичного процесу в подальшому: ВШ=3,44 (95 % ДІ: 1,69–7,01), ВР=2,05 (95 % ДІ: 1,74–2,41), АР – 29%.



Важкість стану новонароджених, віднесених до II групи порівняння, підтверджувалася в подальшому й при поступленні до ОКНП «ЧОДКЛ», згідно з оцінкою за інтегральною констеляційною бальною шкалою nSOFA, середня оцінка за якою у новонароджених із

сепсисом мала відмінності, зокрема у представників I групи вона становила $3,6 \pm 0,23$, відповідно у II групі – $4,4 \pm 0,56$ ($P > 0,05$).

Аналіз середньогрупових показників периферичної крові у новонароджених груп порівняння при поступленні наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Показники периферійної крові новонароджених при поступленні ($M \pm m$)

Показники	I група (n=26)	II група (n=15)	Контрольна група (n=20)	P
Лейкоцити крові, /мм ³ , $\pm m$	19,5 \pm 2,82	14,4 \pm 1,55	12,7 \pm 0,92	$P_{I:K} < 0,05$
Еритроцити/мм ³ , $\pm m$	4,7 \pm 0,21	4,5 \pm 0,25	5,2 \pm 0,17	$P > 0,05$
Тромбоцити, /мм ³ , $\pm m$	193,5 \pm 21,06	197,5 \pm 53,4	279,2 \pm 16,83	$P_{I:K} < 0,05$
АЧН, /мм ³ , $\pm m$	12,3 \pm 2,09	8,9 \pm 1,45	7,4 \pm 0,76	$P_{I:K} < 0,05$

Примітка: P – критерій Стьюдента; АЧН – абсолютне число нейтрофілів.

Так, найбільш виражений лейкоцитоз вищався у дітей I групи, що, ймовірно, свідчило про високу інтенсивність запальної відповіді або імунної реакції при госпіталізації. Показники тромбоцитів у основних групах (I та II) були суттєво нижчими порівняно з групою контролю, що підтверджує асоціацію даного показника з розвитком синдрому системної запальної відповіді або споживанням тром-

боцитів у мікроциркуляторному руслі [15,17]. Рівень еритроцитів залишався ж відносно стабільним у всіх групах спостереження без клінічно значущої девіації від референтних значень.

Середньогрупові показники периферичної крові у новонароджених груп порівняння в динаміці через 72 години лікування наведено в таблиці 3.

Таблиця 3

Показники периферійної крові новонароджених у динаміці через 72 години лікування ($M \pm m$)

Показники	I група (n=26)	II група (n=15)	Контрольна група (n=20)	P
Лейкоцити крові, /мм ³ , $\pm m$	18,8 \pm 2,51	20,1 \pm 4,02	11,8 \pm 0,71	$P_{I,II:K} < 0,05$
Еритроцити/мм ³ , $\pm m$	4,5 \pm 0,17	4,6 \pm 0,29	4,9 \pm 0,19	$P > 0,05$
Тромбоцити, /мм ³ , $\pm m$	125,5 \pm 13,29	70,2 \pm 24,2	333,4 \pm 14,21	$P_{I,II:K} < 0,05$ $P_{I:II} < 0,05$
АЧН, /мм ³ , $\pm m$	13,2 \pm 2,14	14,6 \pm 3,24	4,64 \pm 0,25	$P_{I,II:K} < 0,05$

Примітка: P – критерій Стьюдента; АЧН – абсолютне число нейтрофілів.

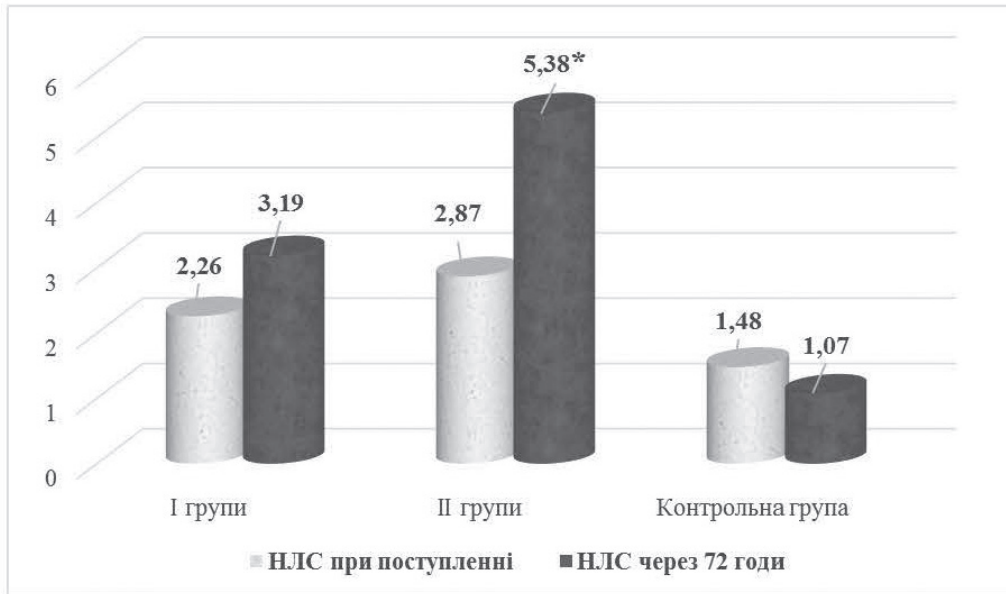
Оцінка виразності запального процесу в динаміці показала, що збільшення середньої абсолютної кількості лейкоцитів у крові більше 20000/мм³ констатовано у 53,3 % новонароджених II групи та 30,7 % у представників I клінічної групи ($P > 0,05$) і характеризується ризиком летальності з наступними клініко-епідеміологічними ризиками: ВШ=2,57 (95 % ДІ: 1,44–4,59), ВР=1,57 (95 % ДІ: 1,11–2,23) і АР=23 %. Прогресування системної запальної відповіді у немовлят обох груп із проявами септичного процесу підтверджувалося й наростанням тромбоцитопенії в динаміці. Так, рівень

тромбоцитів менше 100000/мм³ серед новонароджених із летальним наслідком сепсису виявлено у 60 % випадків, відповідно в I групі спостереження – у 38,5 % хворих із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику летальності: ВШ=2,39 (95 % ДІ: 1,36–4,22), ВР=1,54 (95 % ДІ: 1,15–2,07) і АР=22 %.

Динаміка нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення у новонароджених досліджуваних груп при поступленні та через 72 години спостереження свідчила про збереження системної запальної відповіді у новонароджених I групи, незважаючи на проведене лікування,

хоча клінічно перебіг завершився одужанням, і засвідчила прогресування запальної реакції

та тяжкість септичного процесу серед представників II групи спостереження (рис. 1).



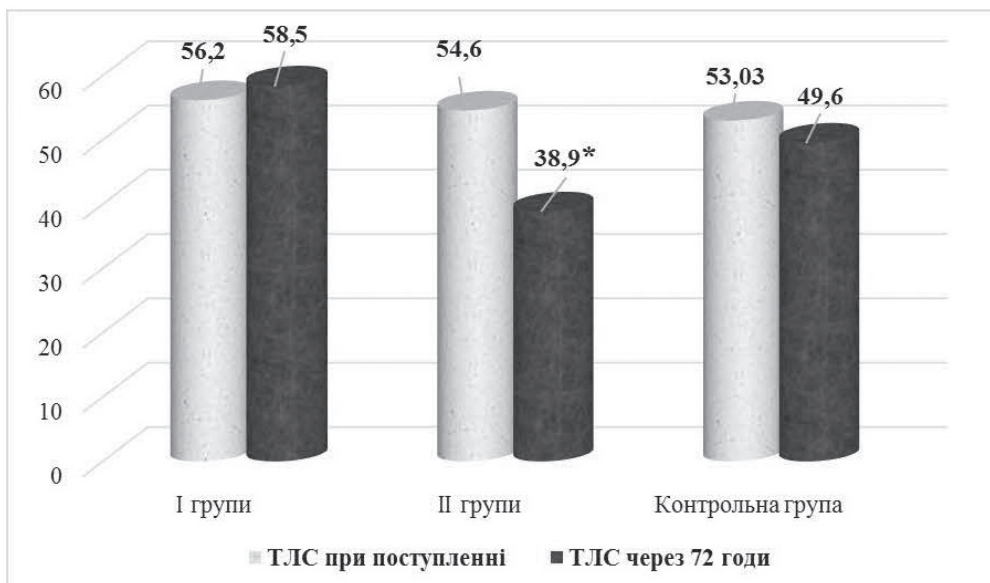
Примітка: * - P – критерій Стьюдента.

Рис. 1. Медіана значень НЛС у новонароджених груп порівняння при поступленні та через 72 години лікування (ум. од.).

Таким чином, наші результати узгоджуються з попередніми роботами, які демонструють вищі значення НЛС у новонароджених із сепсисом порівняно із групою контролю [13,14] і демонструють, що зростання нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в динаміці асоціюється з тяжким перебігом сепсису, а максимальне його підвищення спостерігається у групі з летальним наслідком. Це дозволяє розглядати НЛС як додатковий маркер

тяжкості септичного процесу із відповідними показниками клініко-епідеміологічного ризику летальності: ВШ=6,71 (95 % ДІ: 3,24–13,92), ВР=2,13 (95 % ДІ: 1,19–3,82) і АР=43 % зі специфічністю 88,5% при його значенні $\geq 5,38$ ум. од.

На відміну від НЛС, рівні тромбоцитарно-лімфоцитарного співвідношення істотно не відрізнялися між клінічними групами порівняння. Медіана значень ТЛС при поступленні та в динаміці наведена на рисунку 2.



Примітка: * - P – критерій Стьюдента.

Рис. 2. Медіана значень ТЛС у новонароджених груп порівняння при поступленні та через 72 години лікування (ум. од.).



Однак зниження ТЛС із 54,6 ум. од. при поступленні до 38,9 ум. од. через 72 години у новонароджених II клінічної групи ймовірно можна пояснити прогресуючим зменшення кількості тромбоцитів на тлі збереження системної запальної відповіді і може в комплексі розглядатись як додатковий маркер тяжкого септичного процесу та несприятливого прогнозу із наступними показниками клініко-епідеміологічного ризику: ВШ=2,24 (95 % ДІ: 1,27–3,94), ВР=1,49 (95 % ДІ: 1,12–2,01) і АР=19%.

Висновки

1. Летальний перебіг неонатального сепсису асоціювався з тяжким станом одразу при народженні, необхідністю проведення реанімаційних заходів та вищою бальною оцінкою за шкалою nSOFA, що свідчить про виражену початкову мультиорганну дисфункцію.

2. Підвищення абсолютної кількості лейкоцитів понад 20000/мм³ та прогресуюча тромбоцитопенія (<100 000/мм³) у динаміці лікування можуть розглядатися як важливі маркери тяжкості перебігу сепсису, які супроводжуються зростанням показників клініко-епідеміологічного ризику смертності (ВШ=2,57, ВР=1,57, АР=23 % та ВШ=2,39, ВР=1,54, АР=22 %).

3. Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення продемонструвало найбільшу значущість у прогнозуванні ризику летальності на тлі септичного процесу (ВШ=6,71, ВР=2,13 і АР=43 %) зі специфічністю 88,5% при його значенні $\geq 5,38$ ум. од.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Fleischmann C, Reichert F, Cassini A, Horner R, Harder T, Markwart R et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2021;106:745–752. doi: 10.1136/archdischild-2020-320217.
2. Kahvecioğlu D, Taş M. Unveiling the Power of Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Game-Changer in Late-Onset Neonatal Sepsis Diagnosis. *Children (Basel)*. 2025 May 26;12(6):687. doi: 10.3390/children12060687.
3. Eichberger J, Resch E, Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers. *Front Pediatr*. 2022;10 doi: 10.3389/fped.2022.840288.
4. Rallis D, Giapros V, Serbis A, Kosmeri C, Baltogianni M. Fighting antimicrobial resistance in neonatal intensive care units: rational use of antibiotics in neonatal sepsis. *Antibiotics*. 2023;12 doi: 10.3390/antibiotics12030508.
5. Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate. *Pediatr Rep*. 2011;3:e1. doi: 10.4081/pr.2011.e1.
6. Yalınbaş Ee Bilgin H. Thrombocyte Parametres and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Neonatal Sepsis. *KTD*. 2020;21:104–109.
7. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281. doi:10.1038/sj.jp.7211916
8. Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, Sharma P. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1646–1659. doi:10.1080/14767058.2017.1322060
9. Gomella TL. Postdelivery antibiotic. In: Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, editors. *Neonatology: management, procedures, on-call problems, disease and drugs*. 7th ed. New York, 2013. p. 492–501.
10. Gandhi P & Kondekar S A Review of the Different Haematological Parameters and Biomarkers Used for Diagnosis of Neonatal Sepsis. *EMJ Hematol*. 2019; 7:85–92.
11. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol*. 2008;28(4):275–281. doi:10.1038/sj.jp.7211916
12. Bai L, Gong P, Jia X, Zhang X, Li X, Zhang Y, Zhou H, Kang Y. Comparison of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of neonatal sepsis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2023;23:334. doi: 10.1186/s12887-023-04094-y.
13. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a serum biomarker associated with community acquired pneumonia. *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc*. 2019;56:537–543.



14. Aydogan S, Dilli D, Soysal C, Akduman H, Örün UA, Met T, Taşoglu I, Zenciroglu A. Role of systemic immune-inflammatory index in early diagnosis of sepsis in newborns with CHD. *Cardiol. Young.* 2022;32:1826–1832. doi: 10.1017/S1047951122001202.
15. Arcagok BC, Karabulut B. Platelet to Lymphocyte Ratio in Neonates: A Predictor of Early onset Neonatal Sepsis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019 Sep 1;11(1):e2019055. doi: 10.4084/MJHID.2019.055.
16. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(4):e229-e232. doi:10.1097/MPH.0000000000001059.
17. Odabasi IO, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020;54(2):142-158. doi:10.14744/SEMB.2020.00236

Дата первинного надходження рукопису: 23.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 27.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616.233-053.2/.6:616.248:612.017:615.834:551.44
DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.66-71

ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОГО ВІКУ, ЛІКОВАНИХ МЕТОДОМ СПЕЛЕОТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ SARS-COVID-19

Симулик В. Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-970X>)

Золіна О. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2997-5704>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Бронхіальна астма у дітей незалежно від віку відноситься до однієї з найпоширеніших хронічних патологій бронхолегеневої системи і коливається в межах 1–20% та тісно пов'язана із географічними та екологічними чинниками. Незважаючи на значні наукові досягнення, захворюваність на бронхіальну астму у дітей зростає. Поряд із цим потребують подальшого вивчення механізмів хронізації запалення слизової оболонки дихальних шляхів, поширеною, але варіабельною обструкцією і зростаючою гіперреактивністю бронхів під впливом різних стимулів, а саме: збудників респіраторних вірусних інфекцій (риновірус, респіраторно-синцитіальний вірус, аденовірус, грип, SARS-CoV-19), забрудненого повітря тощо.

Тому дослідження морфофункціонального стану гранулоцитарних лейкоцитів крові методом цитохімічного їх виявлення інтрацелюлярно в динаміці дає багату інформацію про стан неспецифічної імунологічної резистентності організму та використовується як метод оцінки ефективності лікування хворих дітей на БА методом спелеотерапії.

Мета дослідження: вивчити показники активності гранулоцитарних ферментів мієлопероксидази та лужної фосфатази з урахуванням середнього цитохімічного показника та активності ферментів у перерахунку на літр крові, що відображає компенсаторні можливості лейкопоезу. Поряд із цим, вперше проведені дослідження даних ензимів у порівнянні з периферійною та венозною кров'ю у дітей, хворих на бронхіальну астму, лікованих методом спелеотерапії у віддаленому періоді після перенесеного SARS-CoV-19.

Матеріали та методи. Лабораторні дослідження включали у себе одночасне дослідження лейкограмми периферійної та венозної крові, цитохімічне виявлення інтрацелюлярної активності гранулоцитарних ферментів: мієлопероксидази бензидиновим методом та лужної фосфатази – методом азосполучення. Оцінка результатів цитохімічної активності гранулоцитів проводилася в мазку периферійної та венозної з перерахунком на один літр. Такий підхід забезпечував більшу інформативність дослідження, яке відображало компенсаторні взаємозв'язки якісного і кількісного складу гранулоцитарного ряду лейкоцитів крові та відображало механізми гранулоцитопоезу в умовах активації стреслімітуючих систем під впливом спелеотерапії на організм хворих дітей. Результати були оброблені статистично з використанням комп'ютерної програми Statistic for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з урахуванням середніх величин показників (M), стандартної похибки ($\pm m$). Достовірність розбіжностей середніх величин (P) визначали за критерієм Стьюдента. Розбіжності вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Результати досліджень. У динаміці лікування методом спелеотерапії обстежено 75 дітей, хворих на бронхіальну астму у віці 7–14 років, які знаходилися в міжнападковому періоді хвороби. Курс лікування передбачав 22–24 дні перебування у лікарні. Контрольна група дітей для об'єктивності дослідження була предсталена здоровими дітьми того ж віку і складала 20 обстежуваних як периферійної, так і венозної крові. Як видно із таблиці, показники внутрішньоклітинної активності ферментів у здорових дітей відрізнялися у нейтрофілах периферійної та венозної крові. Дані результати у здорових дітей нами досліджені вперше. Виявилось, що у 20 здорових дітей показник сумарної активності мієлопероксидази гранулоцитів венозної крові в 1,8 разу перевищував аналогічний показник у периферійній крові. Подібний результат стосувався і щодо показника активності лужної фосфатази. Порівняння контрольних даних активності ензимів із результатами дітей, хворих на бронхіальну астму, до лікування показали вірогідно нижчі в 1–8 разу показники активності мієлопероксидази як у периферійній, так і венозній крові. В динаміці лікування спостеріга-



лося подальше зниження даних параметрів лише у периферійній крові і залишалося достовірно нижчими контролю. Показники активності лужної фосфатази в динаміці лікування мали зворотню направленість та нормалізувалися лише в периферійній крові й залишалися високими у венозній. Подібна зворотна динаміка досліджуваних ферментів свідчила про затухання запального процесу, зменшення антигенного навантаження та активацію гранулоцитопоезу в бік метамієлоцитів із високою гідролітичною активністю утилізації фагоцитованого матеріалу. Даний феномен свідчить про поступове відновлення факторів неспецифічної імунологічної резистентності організму хворих дітей під впливом спелеотерапії.

Висновки. Таким чином, дослідження ферментного профілю гранулоцитів периферійної та венозної крові здорових дітей виявили розбіжності у показниках, що свідчить про високу динамічність процесу гранулоцитопоезу залежно від сектору кровообігу. В процесі спелеотерапії спостерігалася зворотна динаміка активності ферментів, яка проявлялася зниженням мієлопероксидази та тенденцією до зростання активності лужної фосфатази, що свідчило про позитивні зрушення лейкопоетичних процесів. Порівняння динаміки даного процесу у периферійній та венозній крові виявили лабільність у останній, що свідчить про інертність гранулоцитопоезу у венозній крові.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, імунологія, цитохімія, спелеотерапія, SARS-CoV-19.

Immunological aspects of the course of bronchial asthma in adolescent children treated with speleotherapy method after SARS-CoV-19 coronavirus infection

Symulyk V.D., Zolina O.V.

Abstracts. Summary. Introduction. Bronchial asthma in children, regardless of age, is one of the most common chronic pathologies of the bronchopulmonary system and ranges from 1–20% and is closely related to geographical and environmental factors. Despite significant scientific achievements, the incidence of bronchial asthma in children is increasing. Along with this, further study of the mechanisms of chronic inflammation of the respiratory tract mucosa, widespread but variable obstruction and increasing bronchial hyperreactivity under the influence of various stimuli, namely, pathogens of respiratory viral infections (rhinovirus, respiratory syncytial virus, adenovirus, influenza, SARS-CoV-19), polluted air, etc. is required.

The aim of the study: to study the activity indicators of granulocyte enzymes of myeloperoxidase and alkaline phosphatase, taking into account the average cytochemical index and enzyme activity per liter of blood, which reflects the compensatory capabilities of leukopoiesis. Along with this, studies of these enzymes in comparison of peripheral and venous blood were conducted for the first time.

Materials and methods. Laboratory studies included simultaneous study of peripheral and venous blood leukogram, cytochemical detection of intracellular activity of granulocytic enzymes: myeloperoxidase by the benzidine method and alkaline phosphatase by the nitrogen production method. Evaluation of the results of cytochemical activity of granulocytes was carried out in peripheral and venous smears with conversion to one liter. This approach provided greater informativeness of the study, which reflected the compensatory relationships of the qualitative and quantitative composition of the granulocytic series of blood leukocytes and reflected the mechanisms of granulocytogenesis in conditions of activation of stress-limiting systems under the influence of speleotherapy. The results were statistically processed using the computer program Statistic for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) with the calculation of the mean values of the indicators (M), standard error ($\pm m$). The reliability of the differences in the mean values (P) was determined by the Student's test. The differences were considered reliable at $P < 0,05$.

Results. In the dynamics of treatment by speleotherapy, 75 children with bronchial asthma aged 7–14 years, who were in the inter-attack period of the disease, were examined. The course of treatment included 22–24 days of hospital stay. The control group of children for the objectivity of the study was represented by healthy children of the same age and consisted of 20 subjects, both for peripheral and venous blood. Control values and comparisons of the above-mentioned parameters of enzymatic activity of granulocyte leukocytes of peripheral and venous blood in children are not presented in the special literature. It turned out that in 20 healthy children, the indicator of total myeloperoxidase activity of granulocytes of venous blood exceeded the similar indicator in peripheral blood by 1,8 times. A similar result also applied to the indicator of alkaline phosphatase activity. Comparison of control data of enzyme activity with the results of children with bronchial asthma before treatment showed significantly 1–8 times lower indicators of myeloperoxidase activity, both in peripheral and venous blood. In the dynamics of treatment, a further decrease in these parameters was observed only in peripheral blood and remained significantly lower than in the control group. The indicators of alkaline phosphatase activity in the dynamics of treatment had a reverse direction and normalized only in peripheral blood and remained high in venous. Such reverse dynamics of the studied enzymes indicated the attenuation of the inflammatory process, a decrease in the antigenic load and the activation of granulocytogenesis towards metamyelocytes with high hydrolytic activity of utilization of phagocytized material. This phenomenon indicates a gradual restoration of factors of nonspecific immunological resistance of the body of sick children under the influence of speleotherapy.



Conclusions. Thus, the study of the enzyme profile of granulocytes of peripheral and venous blood of healthy children revealed discrepancies in the indicators, which indicates a highly dynamic process of granulocytopoiesis depending on the sector of blood circulation. In the process of speleotherapy, the reverse dynamics of enzyme activity was observed, which was manifested by a decrease in myeloperoxidase and a tendency to increase the activity of alkaline phosphatase, which indicated positive changes in leukopoietic processes. Comparison of the dynamics of this process in peripheral and venous blood revealed lability in the latter, which indicates the inertness of granulocytopoiesis in venous blood.

Key words: children, bronchial asthma, immunology, cytochemistry, speleotherapy, SARS-CoV-19.

Вступ

Бронхіальна астма у дітей незалежно від віку відноситься до однієї з найпоширеніших хронічних патологій бронхолегеневої системи і коливається в межах 1–20% та тісно пов'язана із географічними та екологічними чинниками [1,2,3,4,5]. Водночас дана патологія має і медикосоціальний характер через досить високу інвалідизацію [6,7,8,9]. Незважаючи на значні наукові досягнення, захворюваність на бронхіальну астму у дітей зростає. Потребують подальшого вивчення механізми хронізації запалення слизової оболонки дихальних шляхів, поширеною, але варіабельною обструкцією і зростаючою гіперреактивністю бронхів під впливом вірусних захворювань, збудники яких високотропні до слизової оболонки респіраторного тракту – це насамперед RS-вірус, вірус грипу і останнім часом вірус SARS-CoV-19) [10,11,12].

Тропність коронавірусів до нижніх відділів респіраторного тракту була відома і раніше [13], але епідемічна ситуація спонукала відновлення інтересу до них [14,15]. Водночас відомо, що майже у 10% маніфестації БА у формі ларинготрахеїту [16,17], роль даної інфекції у формуванні БА була недооцінена. Тому дослідження морфофункціонального стану гранулоцитарних лейкоцитів крові методом цитохімічного їх виявлення інтрацелюлярно в динаміці дає багату інформацію про стан неспецифічної імунологічної резистентності організму та використовується як метод оцінки ефективності лікування хворих дітей на БА методом спелеотерапії.

Мета дослідження

Метою нашої роботи було дослідити цитохімічні показники активності мієлопероксидази (МП) та лужної фосфатази (ЛФ) у гранулоцитах периферійної та венозної крові дітей, хворих на БА, які в анамнезі перехворіли на коронавірусну інфекцію SARS-CoV-19 у динаміці лікування методом спелеотерапії. Особливістю досліджень є порівняння даних показників у різних секторах кровообігу у

здорових дітей та хворих на БА в динаміці лікування.

Матеріали та методи

Лабораторні дослідження включали у себе одночасне дослідження лейкограми периферичної та венозної крові, цитохімічне виявлення інтрацелюлярної активності гранулоцитарних ферментів: МП бензидиновим методом (В.А. Алмазов, С.І. Рябов, 1963) та ЛФ – методом азосполучення (М.Г. Шубіч, 1965) [18] із використанням високочутливих реактивів фірми «Reanal» (бензидин) та «Lachema» (дим-етилпарафенілен-діамін).

Дані цитохімічного виявлення ензимів гранулоцитів крові оцінювалися згідно з традиційною методикою L. Kaplow (1955) [19] у мазку крові – це середній цитохімічний кефіцієнт (СЦК), після чого здійснювався перерахунок на один літр крові, згідно з методикою М.І. Лазорика (1988) [20], на показник сумарної активності (САЕ).

Результати були оброблені статистично з використання комп'ютерної програми Statistic for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з вирахуванням середніх величин показників (М), стандартної похибки (\pm м). Вірогідність середніх величин (Р) визначали за критерієм Стьюдента і враховували його при $P < 0,05$. Усі процедури, що проводилися в межах дослідження, відповідали етичним стандартам етичної комісії та положенням Гельсінської декларації.

Результати досліджень

У динаміці лікування методом спелеотерапії обстежено 75 дітей, хворих на БА, у віці 7–14 років, які знаходилися в міжнападковий період хвороби. Курс лікування передбачав 22–24 дні перебування у лікарні. Контрольна група дітей для об'єктивності дослідження була предсталена здоровими дітьми того ж віку і складала 20 обстежуваних як периферійної, так і венозної крові. Лабораторні дані здорових дітей у розрізі порівняння венозної та периферичної крові нами досліджені



вперше. Так, за нашими даними досліджень, активності МП у гранулоцитах периферійної крові були такими: СЦК МП у мазку крові $3,06 \pm 0,05$ ум.од. та САЕ МП- $12,9 \pm 0,8$ ум.од./л відповідно активність ЛФ була такою: СЦК ЛФ- $1,5 \pm 0,05$ ум.од. у літрі крові САЕ ЛФ- $6,5 \pm 0,5$ ум.од./л. Рівень активності аналогічних показників у венозній крові мав такий вигляд: СЦК МП у мазку крові $3,1 \pm 0,05$ ум.од. та у літрі – САЕ МП- $8,2 \pm 0,7$ ум.од./л. Параметри активності ЛФ гранулоцитарних лейкоцитів у мазку становили: СЦК ЛФ- $1,6 \pm 0,06$ ум.од. у літрі крові САЕ ЛФ- $4,2 \pm 0,4$ ум.од./л. Порівняльний аналіз показників активності СЦК МП та СЦК ЛФ у контрольній групі не виявив вірогідних розбіжностей, тоді як дані показники у літрі крові суттєво відрізнялися, а саме – були достовірно вищими у периферійній крові порівняно з венозною кров'ю 1,5–1,8 разу – відповідно ($P < 0,001$ та $P < 0,001$). Як видно із таблиці, показники СЦК МП та САЕ МП як у периферійній, так і у венозній крові до проведення курсу спелеотерапії були достовірно ($P < 0,001$) нижчими від контролю. У

процесі лікування спостерігалася достовірна динаміка ($P < 0,001$) подальшого зниження даних параметрів у периферійній крові, тоді як у венозній крові подібних змін не спостерігалася і параметри показників відповідали рівню контрольної групи. При цьому активність САЕ МП до лікування була достовірно ($P < 0,01$) вищою у периферійній крові, в процесі лікування дана різниця вирівнялася. Що стосується венозної крові, то показник САЕ МП відповідав нормі і в динаміці лікування не змінювався. Подібна динаміка показників свідчила про імунорегулюючий вплив спелеотерапії на фоні стрес-лімітуючого та санаційного ефекту лікування, що відображає наростання у крові метамієлоцитів.

Аналогічні параметри активності ЛФ до лікування мали такий вигляд: активність ЛФ за даними показника СЦК ЛФ як у периферійній, так і у венозній крові були достовірно ($P < 0,05$, $P < 0,05$) нижчими порівняно з контрольною групою, тоді як показники САЕ ЛФ вірогідно ($P < 0,001$) перевищували контрольні дані лише у венозній крові.

Таблиця

Порівняння показників інтрацелюлярної активності мієлопероксидази (МП) і лужної фосфатази (ЛФ) гранулоцитів периферійної та венозної крові у дітей, хворих на бронхіальну астму, під впливом спелеотерапії (M±m)

	Показники	Контроль n=20	БА до лікування n=75	БА після лікування n=75	P
Периферійна кров	СЦК МП	$3,06 \pm 0,05$	$2,33 \pm 0,06$	$1,88 \pm 0,06$	$P1 < 0,001$ $P2 < 0,001$ $P3 < 0,001$
	САЕ МП	$13,9 \pm 0,8$	$9,6 \pm 0,39$	$7,85 \pm 0,3$	$P1 < 0,001$ $P2 < 0,001$ $P3 < 0,001$
Венозна кров	СЦК МП	$3,1 \pm 0,05$	$2,02 \pm 0,07$	$1,9 \pm 0,1$	$P1 < 0,001$ $P2 < 0,4$ $P3 < 0,001$
	САЕ МП	$8,2 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,5$	$8,26 \pm 0,66$	$P1 < 0,9$ $P2 < 0,9$ $P3 < 0,9$
Периферійна кров	СЦК ЛФ	$1,55 \pm 0,05$	$1,36 \pm 0,06$	$1,55 \pm 0,08$	$P1 < 0,05$ $P2 < 0,01$ $P3 < 0,9$
	САЕ ЛФ	$6,55 \pm 0,47$	$5,69 \pm 0,3$	$7,22 \pm 0,37$	$P1 < 0,2$ $P2 < 0,01$ $P3 < 0,3$
Венозна кров	СЦК ЛФ	$1,6 \pm 0,06$	$1,39 \pm 0,09$	$1,45 \pm 0,54$	$P1 < 0,05$ $P2 < 0,7$ $P3 < 0,3$
	САЕ ЛФ	$4,2 \pm 0,4$	$6,44 \pm 0,46$	$6,44 \pm 0,54$	$P1 < 0,001$ $P2 < 0,9$ $P3 < 0,01$



Р вираховано порівняно: Р1 здорові – до лікування, Р2 до лікування – після лікування, Р3 здорові – після лікування.

У процесі спелеотерапії динаміка зростання даних показників була більш відчутною ($P1 < 0,01$) в периферійній крові з тенденцією до нормалізації, тоді як у венозній крові динаміка параметрів СЦК ЛФ та САЕ ЛФ була відсутньою, а показник САЕ ЛФ залишався достовірно ($P1 < 0,01$) вищим від контрольної групи. Після проведеного курсу спелеотерапії слід відзначити, що показник САЕ ЛФ у периферійній крові був вірогідно ($P < 0,01$) вищим ніж у венозній крові. Комплексна оцінка динаміки цитохімічних показників у процесі спелеотерапії доводить її високу імунокорегуючу ефективність із явищами позитивної динаміки гранулоцитопоезу в бік зростання кількості лейкоцитів у метамієлоцитарній фазі дозрівання, які вважаються морфологічно і функціонально дозрілими.

Висновки

Таким чином, дослідження ферментного профілю гранулоцитів периферійної та

венозної крові здорових дітей виявили розбіжності у показниках, що свідчить про високу динамічність процесу гранулоцитопоезу залежно від сектору кровообігу. В процесі спелеотерапії спостерігалася зворотна динаміка активності ферментів, яка проявлялася зниженням мієлопероксидази та тенденцією до зростання активності лужної фосфатази, що свідчило про позитивні зрушення лейкопоетичних процесів. Порівняння динаміки даного процесу у периферійній та венозній крові виявили лабільність у останній, що доводить інертність гранулоцитопоезу у венозній крові. Даний лабораторний підхід є високоінформативним у з'ясуванні механізмів неспецифічної резистентності організму дітей, хворих на бронхіальну астму після перенесеної ARS-CoV-19.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022;113(1):94-105. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8
2. Fainardi V, Passadore L, Labate M, Pisi G, et al. An Overview of the Obese Asthma Phenotype in Children. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(2):636. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020636>.
3. Pade KH, Thompson LR, Ravandi B, Chang TP, et al. Children with underdiagnosed asthma presenting to a pediatric emergency department. *J Asthma.* 2022;59(7):1353-1359. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1934696>.
4. Szeffler SJ, Fitzgerald DA, Adachi Y, Doull IJ, et al. A worldwide charter for all children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1282-1292. <https://doi.org/10.1002/ppul.24713>
5. Shipp CL, Gergen PJ, Gern JE, Matsui EC, et al. Asthma Management in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):9-18. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.10.031>.
6. Fiocchi A, Valluzzi R, Dahdah L. Zero tolerance for asthma deaths in children. *J Pediatr (Rio J).* 2020;96(4):403-405. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.002>
7. B Denlinger LC, Heymann P, Lutter R, Gern JE. Exacerbation-Prone Asthma. *J Allergy Clin Immunol*
8. Qian K, Xu H, Chen Z, Zheng Y. Advances in pulmonary rehabilitation for children with bronchial asthma. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2023;52(4):518-525. English, Chinese. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2023-0081>.
9. Zhou X, Zhang P, Tan H, Dong B, et al. Progress in diagnosis and treatment of difficult-to-treat asthma in children. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17: 17534666231213637. <https://doi.org/10.1177/17534666231213637>.
10. Shubych M.H. *Lab.delo.* 1965;1:10-14. [in Ukrainian]
11. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger (Electronic recourse) – Acces made: <http://ginasthma.org/pdf/GINA2015/gftitlefromscreen>.
12. Rodríguez EM, Pollack CE, Keet C, Peng RD, et al. Neighborhoods, Caregiver Stress, and Children's Asthma Symptoms. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(4):1005-1012.e1. doi:10.1016/j.jaip.2021.08.043
13. Zheng L. Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor- α expression in bronchiectatic airways in vivo / L. Zheng, I.H. Shum, G.L. Tipoe et al. // *Respiratory medicine.* 2001. Vol. 95. P.792-798.



14. Zheng L. Macrophages, neutrophils and tumor necrosis factor- α expression in bronchiectatic airways in vivo / L. Zheng, I.H. Shum, G.L. Tipoe et al. // Respiratory medicine. 2001. Vol. 95. P.792-798.
15. Jin Y. Newly identified respiratory viruses associated with acute lower respiratory tract infections in children in Lanzou, China, from 2006 to 2009 // Clin. Microbiol. Infect. 2012 Jan. 18(1). 74–80.
16. James E. Gern. The ABCs of Rhinoviruses, Wheezing, and Asthma // J. Virol. 2010 August. 84(15). 7418–7426.
17. Hoek van der L., Sure K., Ihorst G., Stang A., Pyrc K., Jebbink M.F., Petersen G., Forster J., Berkhout B., Uberla K. Croup is associated with the novel coronavirus NL63 // PLoS. Med. 2005. 2. e240.
18. Lu KD, Forno E. Exercise and lifestyle changes in pediatric asthma. Curr Opin Pulm Med. 2020; 26(1):103-111. doi: 10.1097/MCP.0000000000000636.
19. Kaplow I.s.-blood,1955,/v/10,/1023-1029/
20. Lazoryk M.Y. Lab.delo. 1988;1:64-65. [in Ukrainian]

Дата первинного надходження рукопису: 24.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 27.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.



УДК 616-02 : 616-092

DOI 10.24144/1998-6475.2026.71.72-78

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЕТІОПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСУ ЯК СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Жованик Н. В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6689-800X>)

Дербак М. А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>),

Храмцова І. О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-5515>)

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедра факультетської терапії, медичний факультет, м. Ужгород

Резюме. Вступ. Виникнення сепсису зумовлене проникненням патогенних мікроорганізмів у кровотік, що призводить до розвитку системного запалення, а саме – синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ).

Мета дослідження. Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні сепсису.

Матеріали та методи. Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні септичного процесу в таких базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень. Згідно з проведеним аналізом літературних джерел, встановлено, що синдром системної запальної відповіді – це універсальна, неспецифічна реакція організму на сильні пошкоджуючі чинники, які можуть бути як інфекційного (бактерії, віруси, грибки, найпростіші), так і неінфекційного походження (травма, опік, панкреатит тощо), що може призвести до дисфункції органів, тобто розвитку сепсису. Незважаючи на об'ємні терапевтичні заходи, рівень смертності, пов'язаний із сепсисом, залишається високим та складає близько 10–16%, або 11 мільйонів смертей щороку та залежить від своєчасності діагностики та призначення етіологічного лікування.

Висновки. Для проведення швидкої диференційної діагностики між бактеріальними та іншими причинами розвитку сепсису перспективним є визначення біомаркера запалення прокальцитоніна. Враховуючи недостатність літературних даних про патогенетичне обґрунтування вірусно-індукованого сепсису, подальші дослідження є важливими та актуальними як для кращого розуміння патогенезу, так і визначення послідовних діагностичних та лікувальних протоколів.

Ключові слова: сепсис, прокальцитонін, антибактеріальна терапія, імунна система, цитокіни, віруси, бактерії, поліорганна недостатність.

Abstract Modern ideas about the etiopathogenesis of sepsis, as a systemic inflammatory response syndrome (A Literature Review)

Zhovanyk N.V., Derbak M.A., Khramtsova I.O.

Abstract. Introduction. The occurrence of sepsis is caused by the penetration of pathogenic microorganisms into the bloodstream, which in turn leads to the development of systemic inflammation, namely systemic inflammatory response syndrome.

Aim of the study. To analyze literary sources on the study of the etiopathogenetic role of viruses in the occurrence of sepsis.

Materials and methods. An analysis of literary sources devoted to the study of the etiopathogenetic role of viruses in the occurrence of the septic process was conducted in the following databases: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Results. As a result of the analysis of literature sources, it was found that systemic inflammatory response syndrome is a universal, nonspecific reaction of the body to strong damaging factors, which can be of both infectious (bacteria, viruses, fungi, protozoa) and non-infectious origin (trauma, burn, pancreatitis, etc.), which can lead to organ dysfunction, i.e. the development of sepsis. Despite extensive therapeutic measures, the mortality rate associated with sepsis remains high and is about 10–16%, or 11 million deaths each year, and depends on the timeliness of diagnosis and the appointment of etiological treatment.



Conclusion. For rapid differential diagnosis between bacterial and other causes of sepsis, the determination of the inflammatory biomarker procalcitonin is promising. Given the lack of literature data on the pathogenetic basis of viral-induced sepsis, further studies are important and relevant, both for a better understanding of pathogenesis and for the definition of consistent diagnostic and treatment protocols.

Key words: sepsis, procalcitonin, antibiotic therapy, immune system, cytokines, viruses, bacteria, multiple organ failure.

Вступ

Однією з актуальних проблем охорони здоров'я в Україні на сучасному етапі є вивчення питань етіопатогенезу септичних станів. Сепсис – це вкрай небезпечний стан, що розвивається внаслідок неконтрольованої системної відповіді організму на будь-який інфекційний агент. Клінічно це проявляється як різке наростання недостатності органів та систем, яке визначається за шкалою органної недостатності, асоційованої з сепсисом (SOFA) ≥ 2 [1,2]. У нормі імунна система бореться з патогенами локально, а при сепсисі запальна реакція виходить за межі обмеженого інфекційного вогнища та стає системною, розповсюдженою, тобто поширюється на весь організм, що може призвести до дисфункції органів, систем, а інколи і до смерті пацієнта. Швидкий розвиток патологічного стану вимагає ранньої діагностики та комплексного лікування. Незважаючи на об'ємні терапевтичні заходи, рівень смертності, пов'язаний із сепсисом, залишається високим та складає близько 10–16%, або 11 мільйонів випадків смертей щороку [2].

Виникнення сепсису зумовлене проникненням патогенних мікроорганізмів у кровотік, що призводить до розвитку системного запалення, а саме – синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Ризик септичного процесу значно зростає за наявності певних факторів, що сприяють інфікуванню та порушенню балансу між імунним захистом і патогенним навантаженням. До цих факторів ризику відносяться: гнійні інфекції; операційні втручання та травми; вторинні бактеріальні інфекції при вірусних захворюваннях; інфекції сечовидільної системи; імунодефіцитні стани та цукровий діабет. Слід зазначити, при поєднанні декількох факторів вираженість запального процесу є виразніша, а прогноз гірший.

Бактеріальні, грибові, найпростіші та вірусні патогени можуть викликати сепсис [3]. Слід зазначити, що саме сепсис, який викликаний бактеріями є найбільш поширеним та вивченим. Бактерії, як правило, ідентифікуються за допомогою культури та передових

молекулярних методів, тоді як гриби виявляються за допомогою серологічних аналізів та методів культивування. І навпаки, сепсис, викликаний вірусами, часто недостатньо діагностується через стандартні оцінки, які зазвичай не включають вірусні панелі. Цей діагностичний розрив став особливо очевидним під час пандемії гострих вірусних інфекцій, таких як коронавірусна хвороба (COVID-19), близькосхідний респіраторний синдром (MERS) та грип. У великій кількості пацієнтів із важким перебігом вищевказаних захворювань було діагностовано класичні симптоми сепсису, подібні до тих, що спостерігаються при бактеріальних інфекціях, незважаючи на відсутність бактеріальних або грибових коінфекцій [4,5]. Відсутність достатньої інформації у вільному доступі про роль вірусів як етіопатогенетичних чинників сепсису і зумовила актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження

Провести аналіз літературних джерел із питань вивчення етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні сепсису.

Матеріали та методи

Проведено аналіз літературних джерел, присвячених вивченню етіопатогенетичної ролі вірусів у виникненні септичного процесу. Пошук інформації відбувався в таких базах: Scopus, Web of Science, PubMed, EBSCO, The Cochrane Library, Oxford academic, EMBASE, Global Health.

Результати досліджень

Відповідно до проведеного аналізу встановлено, що смертність, пов'язана з сепсисом вірусної етіології, значно вища за число смертей від інших патогенів. Наприклад, смертність від сепсису, пов'язаного з COVID-19, коливається від 22 до 40%, що підкреслює важливу роль вірусів у виникненні сепсису [5,6,7,8].

Кучинська І.А. та співавт. 2022[6] доводять, що патогенез сепсису представлений дисбалансом між про- та протизапальною реакцією, а висока інтенсивність продукції про-



запальних медіаторів може спричинити «цитокіновий шторм», який ініціює спотворення імунної відповіді та активізує патологічні запальні розлади [6].

Імуносупресивні стани сприяють інвазії умовно-патогенної інфекції, зокрема при нозокоміальній інфекції.

Віруси демонструють різні механізми для виклику імунних реакцій порівняно з бактеріями та грибами. У той час як бактерії та гриби використовують ендотоксини, суперантигени та різні токсини, віруси в основному використовують свої геноми нуклеїнових кислот або білкові структури [3]. Віруси можуть інфікувати неімунні клітини хазяїна, що призводить до пошкодження цих клітин, що, зі свого боку, посилює як імунні реакції, так і пошкодження тканин. Крім того, віруси часто націлені на імунні клітини (наприклад, Т- і В-клітини) для стимулювання гуморальної імунної відповіді, що призводить до збільшення вироблення антитіл та ще вираженішого пошкодження тканин. Крім того, віруси можуть модулювати природні клітини-вбивці (NK), важливі компоненти імунного захисту, які можуть завдати шкоди неінфікованим тканинам. При потраплянні у середину клітини хазяїна віруси залучають сигнальні шляхи традиційних рецепторів розпізнавання образів (PRR) або індукованих ретиноєвою кислотою генів I (RIG-I)-подібних рецепторів (RLR). Вони також посилюють противірусні засоби першої лінії, такі як циклічний гуанозин монофосфат аденозин монофосфат (GMP-AMP) синтаза (сGAS)-стимулятор генів інтерферону (STING) та сигналізація інтерферону, які призводять до клітинного стресу, метаболічних збоїв та загибелі клітин, що призводить до різноманітних клінічних проявів [4]. Ці складні патофізіологічні процеси сприяють додатковій складності вірусно-індукованому сепсису.

Також низка авторів досліджують екзосоми та стверджують, що вони є ключові медіатори в імунній системі, які відіграють основну роль в імунній відповіді під час сепсису – від початкової активації вродженої імунної системи до пізніх стадій імунної регуляції [1,4]. Механізми екзосомної регуляції імунітету при сепсисі: екзосоми, отримані з імунних клітин, відіграють важливу роль у організації балансу між імунорегуляторними та аутоімунними реакціями в рамках складної мережі імунних взаємодій. Ці везикули багаті біоактивними

молекулами і відіграють ключову роль у запальному процесі, керуючи набором та міграцією PMN, підтримуючи вроджену імунну відповідь та впливаючи на поляризацію макрофагів до прозапальних станів M1 або протизапальних M2, тим самим провокують прогресування запалення. Екзосоми, що похідні з DC, мають вирішальне значення для залучення Т-клітин пам'яті, викликаючи їх диференціацію в клітини Th1, Th2 або Treg і сприяючи проліферативній реакції, необхідній для надійного імунітету. Крім того, ці екзосоми посилюють адаптивний імунітет, допомагаючи в дозріванні В-клітин і покращуючи презентацію антигену. Одночасно вони значно впливають на активацію та проліферацію Т-клітин CD8+, підкреслюючи їх широку участь у модуляції імунних реакцій, особливо під час сепсису. Нейтрофіли PMN, дендритні клітини DC, позаклітинні пастки нейтрофілів NET, Т-клітини-помічники типу 1 Th1, Т-клітини-помічника Th2 типу 2, антитіло Ab [9,10,11].

Якщо діагностика та підбір терапії при сепсисі, який викликаний бактеріальним патогеном, вивчені доволі добре, то сепсис у пацієнтів із вірусним захворюванням залишає багато невирішених питань, навіть сама наявність вірусного сепсису викликає дискусії [12,13,14].

Gong T. та співавт., 2024, Singer M., 2016, Yuki K., Koutsogiannaki S., 2021 [1,2,3] презентують нові наукові дані про вірусну етіологію сепсису, яку можна розглядати тільки при виключенні бактеріальних, грибкових або паразитарних інфекцій, які призводять до гострого дисбалансу імунних реакцій і в подальшому до органних або системних дисфункцій [1,2,3].

Сепсис – це патологічний процес, який характеризується дисфункцією органів, який позначається на реакції організму у вигляді синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [15,16]. Відповідно до цього будь-який інфекційний агент, який призвів до розвитку поліорганної недостатності через неконтрольований ССЗВ, призводить до сепсису. Якщо таке твердження є правильним, то майже 20 різновидів вірусів можуть бути пов'язані з поліорганною недостатністю [17,18,19,20].

Проведення широких діагностичних пошуків наявності збудника, який призвів до ССЗВ, є основою для підтвердження наявності вірусно асоційованого сепсису. У випадках, коли пацієнт має клінічні прояви, які більш



характерні для вірусної інфекції або є підозра на інфекцію, особливо при належному епідемічному статусі, і одночасно має оцінку SOFA ≥ 2 порівняно з базовим рівнем, вкрай важливо виключити бактеріальні, паразитарні та грибкові джерела [7,21]. Якщо аналізи вірусного антигену або нуклеїнових кислот дають позитивні результати, особливо якщо вони підтримуються відповідними епідеміологічними закономірностями, клінічна картина передбачає діагноз вірусного сепсису. Методи молекулярного діагностичного тестування включають вірусно-специфічну ПЛР, високопродуктивне секвенування, секвенування нанопор та FIND-IT на основі CRISPR [22,23,24].

Проведено багато досліджень у пацієнтів із вірусними інфекціями та виявлено позитивні кореляційні взаємозв'язки між наявністю сепсису та смертністю пацієнтів, зокрема, близько 60% важких випадків, викликаних респіраторними вірусами, ініціювали розвиток сепсису [4,6]. За даними авторів повідомлялося, що найбільш частими розладами у пацієнтів із важкою коронавірусною хворобою були дисфункції респіраторної системи (81,7 %), неврологічної (57,3 %) та сечовидільної (39 %). Слід відзначити, що септичний шок був ідентифікований у 40,2 %, а визначений як основна причина смерті – тільки у 26,8 % пацієнтів [6,12,25]. Вірус грипу може призвести до важких ускладнень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром (АРДС), міокардит, енцефалопатію та сепсис. Пташиний грип А (H1N1) та грип А (H7N9) часто призводять до поліорганної недостатності, що спостерігалася як серед пацієнтів із розвитком так званої вірусної пневмонії, так і без неї. Зазначається, що 38,5% випадків H7N9 можуть прогресувати до септичного шоку, тоді як пандемія H1N1 у 2009 році значно збільшила ризик септичного шоку [4]. Серед пацієнтів, які заражені вірусом Ласса (LASV), часто спостерігається поліорганна недостатність, подібна до септично-шокового синдрому, а смертність коливається між 10 та 20% [26,27].

Особливістю деяких вірусних захворювань є поліорганна недостатність із наростанням балів за шкалою SOFA. Але це відбувається не внаслідок розвитку сепсису, а вказує на кінцеву стадію захворювання, спричинену незворотнім пошкодженням органів. Це характерно для хронічних вірусних інфекцій, таких як вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту

С (HCV), або приховані інфекції, зокрема вірус простого герпесу (HSV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна-Барра (EBV) та вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), що можуть залишатися безсимптомними протягом тривалих періодів. Низка авторів пропонує розглядати стан як вірусний сепсис тоді, коли гостра вірусна інфекція, виключаючи випадки хронічних та прихованих інфекцій, викликає небезпечну для життя дисфункцію органів, що не пов'язані з іншими патогенами [4]. Тактика ведення пацієнта з визначенням подальшої специфічної медикаментозної терапії, а в кінцевому результаті і життя пацієнта залежить від своєчасності виявлення та встановлення етіологічного чинника.

Однак у більшості випадків хворим проводяться лише стандартні аналізи з визначенням числа лейкоцитів і СРП, які не дають можливість встановити етіологію збудника [28,29]. Звичайно, використання культури крові для ідентифікації патогенів надає можливість встановити тип мікроорганізму та чутливість до антибіотикотерапії (АБТ), але має певні недоліки. Це такі як часовий бар'єр, бо саме час лежить в основі позитивних результатів, та 40–90% результатів є негативними, тобто ріст патогенів відсутній. У проведенні швидкої диференційної діагностики бактеріальної інфекції багато сподівань покладають на визначення прокальцитоніну (ПКТ), хоча одного консенсусу ще немає [31]. ПКТ є гормоном-попередником кальцитоніну, який не виявляється у здорових людей. Однак продукція ПКТ регулюється відповіддю на бактеріальні інфекції і може швидко зменшитися під час відновлення у зв'язку з коротким часом напіввиведення [24,30]. Синтез ПКТ ініціюється бактеріальними токсинами, такими як ендотоксини та цитокіни (наприклад, інтерлейкін (IL)-1 β , інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини (TNF- α). Через цитокіни, що виділяються під час вірусних інфекцій, які пригнічують вироблення TNF- α , синтез ПКТ не індукується при більшості вірусних інфекцій [30]. Таким чином, ПКТ має добрі дискримінаційні властивості для диференціації між бактеріальним та вірусним запаленням із швидко доступними результатами [29]. Також низкою досліджень виявлено наявність позитивної кореляції між високими показниками ПКТ і важкістю захворювання та між зниженням показників ПКТ і позитивним прогнозом (зниженням показника смертності) [30,28]. Не слід забувати, що



наявність деяких захворювань та станів, таких як ВІЛ, муковісцидоз, травма, вагітність, ниркова недостатність та знижена швидкість клубочкової фільтрації може впливати на рівень ПКТ, і, таким чином, показник може бути вищим або нижчим ніж передбачалося [31,32].

Лікування сепсису об'єднує як етіологічний, так і симптоматичні (підтримуючі) підходи. На відміну від бактеріального сепсису, для якого АБТ клінічно довела свою ефективність, сепсис, спричинений вірусами, часто не має високоефективних противірусних засобів, що призводить до недостатніх результатів та поганого прогнозу. Потрібно додати, що неправильне та невчасне призначення антибіотиків широкого спектру дії може негативно вплинути на функцію органів та тривалість перебування в реанімації і навіть призвести до летального наслідку [30,33], проте відтермінування призначення АБТ збільшує смертність. Однак при тривалій і непотрібній (у пацієнтів із вірусною інфекцією) АБТ простежуються побічні реакції на препарати без будь-якої додаткової терапевтичної користі. Крім того, надмірне використання АБТ все ще є важливим фактором ризику розвитку антибіотикорезистентності бактерій [30]. Для призначення та тривалості використання АБТ Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) було схвалено саме визначення ПКТ, що було засновано на декількох рандомізованих дослідженнях [31,33].

Противірусні стратегії: більшість противірусних препаратів непридатні для клінічного застосування через відсутність клінічно доведеної ефективності проти багатьох по-

ширених вірусів. Наразі проводиться велика кількість досліджень у всьому світі, де вивчається дія противірусних препаратів [34,35,36]. Стратегії з догляду за пацієнтами передусім зосереджені на симптоматичній терапії для стабілізації життєво важливих функцій та контролю над розвитком можливих ускладнень. Підтримуюча медикаментозна допомога може зменшити ризик поліорганної недостатності та смертності при лікуванні сепсису, незалежно від його етіології. Основа цієї терапії передбачає відновлення мікроциркуляції та усунення гіперперфузії тканин, особливо у важких випадках вірусно-індукованого сепсису. Крім того, замісна терапія нирок при гострій нирковій недостатності допомагає пацієнтам, оптимізуючи баланс рідини [4,18].

Висновки

Враховуючи суперечливий характер літературних даних про вірусно-індукований сепсис і недостатнє патогенетичне обґрунтування, необхідні подальші дослідження у цьому напрямку. Для проведення швидкої диференційної діагностики між бактеріальними та іншими причинами розвитку сепсису перспективним є визначення біомаркера запалення прокальцитоніна. Подальші дослідження ССЗВ та сепсису є важливими та актуальними як для кращого розуміння патогенезу, так і визначення послідовних діагностичних та лікувальних протоколів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

REFERENCES

1. Gong T, Liu YT, Fan J. Exosomal mediators in sepsis and inflammatory organ injury: unraveling the role of exosomes in intercellular crosstalk and organ dysfunction. *Mil Med Res.* 2024;11(1):24. DOI: 10.1186/s40779-024-00527-6
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801–10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
3. Yuki K, Koutsogiannaki S. Pattern recognition receptors as therapeutic targets for bacterial, viral and fungal sepsis. *Int Immunopharmacol.* 2021;98:107909. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107909
4. Xu JQ, Zhang WY, Fu JJ. *et al.* Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations. *Military Med Res* 11, 78 (2024). DOI: 10.1186/s40779-024-00581-078
5. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-COV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(11):685–700. DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8
6. Kuchynska IA, Bohomaz VM, Halushko OA. *et al.* COVID-19 i sepsys: klinichni paraleli osoblyvostei perebihu ta napriamky likuvannia. *Medytsyna nevidkladnykh staniv.* 20 Tom 18, № 2, 2022. ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online) S.20-24. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1468>



7. Shappell CN, Klompas M, Chan C. et al. Use of electronic clinical data to track incidence and mortality for SARS-CoV-2-associated sepsis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(9):e2335728. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35728
8. Shappell C, Rhee C, Klompas M. Update on sepsis epidemiology in the era of COVID-19. *Semin Respir Crit Care Med.* 2023;44(1):173–84. DOI: 10.1055/s-0042-1759880
9. Laffleur B, Batista CR, Zhang W. et al. RNA exosome drives early B cell development via noncoding RNA processing mechanisms. *Sci Immunol.* 2022;7(72):eabn2738. DOI: 10.1126/sciimmunol.abn2738
10. Shen D, He Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes regulate the polarization and inflammatory response of macrophages via mir-21-5p to promote repair after myocardial reperfusion injury. *Ann Transl Med.* 2021;9(16):1323. DOI: 10.21037/atm-21-3557
11. Xia L, Zhang C, Lv N. et al. AdMSC-derived exosomes alleviate acute lung injury via transferring mitochondrial component to improve homeostasis of alveolar macrophages. *Theranostics.* 2022;12(6):2928–47. DOI: 10.7150/thno.69533
12. Herminghaus A, Osuchowski MF. How sepsis parallels and differs from COVID-19. *EBioMedicine.* 2022;86:104355. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104355
13. Karakike E, Giamarellou-Bourboulis EJ, Kyprianou M. et al. Coronavirus disease 2019 as cause of viral sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021;49(12):2042–57. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005195
14. Zhou F, Yu T, Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
15. Carrico J, Hicks KA, Wilson E. et al. The annual economic burden of respiratory syncytial virus in adults in the United States. *J Infect Dis.* 2024;230(2):e342–52. DOI: 10.1093/infdis/jiad559
16. Cui H, Shen S, Chen L. et al. Global epidemiology of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in human and animals: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Health West Pac.* 2024;48:101133. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101133
17. Michelin L, Bellei N, da Costa F. et al. Respiratory syncytial virus: challenges in diagnosis and impact on the elderly: Recommendations from a multidisciplinary panel. *Hum Vaccin Immunother.* 2024;20(1):2388943. DOI: 10.1080/21645515.2024.2388943
18. Minozzi S, Lytras T, Gianola S. et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: a systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;46:101331. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101331
19. The burden of influenza. 30 Mar 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-burden-of-influenza>. Sep 2024
20. Vial PA, Ferrés M, Vial C. et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(9):e371–82. DOI: 10.1016/S1473-3099(23)00128-7
21. Fozouni P, Son S, de León D. et al. Amplification-free detection of SARS-CoV-2 with CRISPR-CAS13a and mobile phone microscopy. *Cell.* 2021;184(2):323–33.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.12.001
22. Kaminski MM, Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Zhang F, Collins JJ. CRISPR-based diagnostics. *Nat Biomed Eng.* 2021;5(7):643–56. DOI: 10.1038/s41551-021-00760-7
23. Peng JM, Du B, Qin HY, Wang Q, Shi Y. Metagenomic next-generation sequencing for the diagnosis of suspected pneumonia in immunocompromised patients. *J Infect.* 2021;82(4):22–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.029
24. Rauch JN, Valois E, Ponce-Rojas JC. et al. Comparison of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 screening using reverse transcriptase-quantitative polymerase chain reaction or CRISPR-based assays in asymptomatic college students. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037129. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37129
25. Heredia-Rodriguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I. et al. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care* 2016;33:233–9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.01.015
26. Baillet N, Reynard S, Perthame E. et al. Systemic viral spreading and defective host responses are associated with fatal Lassa fever in macaques. *Commun Biol.* 2021;4(1):27. DOI: 10.1038/s42003-020-01543-7
27. Garry RF. Lassa fever – the road ahead. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(2):87–96. DOI: 10.1038/s41579-022-00789-8



28. Sager R, Kutz A, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15. DOI: 10.1186/s12916-017-0795-7
29. Zaki HA, Bensliman S, Bashir K. *et al.* Accuracy of procalcitonin for diagnosing sepsis in adult patients admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 13, 37 (2024). DOI: 10.1186/s13643-023-02432-w
30. Gregoriano C, Heilmann E, Molitor A, Schuetz F. Role of procalcitonin use in the management of sepsis. *J Thorac Dis.* 2020 Feb;12(Suppl 1):S5–S15. DOI: 10.21037/jtd.2019.11.63
31. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1308-18. DOI: 10.1515/cclm-2018-1181
32. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto L, Jr, et al. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:257. DOI: 10.1186/s13054-016-1403-5
33. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:95-107. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30592-3
34. Harris E. FDA grants full approval to paxlovid, COVID-19 antiviral treatment. *JAMA.* 2023;329(24):2118. DOI: 10.1001/jama.2023.9925
35. Karim M, Lo CW, Einav S. Preparing for the next viral threat with broad-spectrum antivirals. *J Clin Invest.* 2023;133(11):e170236. DOI: 10.1172/JCI170236
36. Zhang Y, Sun Y, Xie Y. et al. A viral RNA-dependent rna polymerase inhibitor VV116 broadly inhibits human coronaviruses and has synergistic potency with 3CLPRO inhibitor nirmatrelvir. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):360. DOI: 10.1038/s41392-023-01587-1

Дата первинного надходження рукопису: 24.02.2026 р.

Дата прийняття рукопису до друку: 27.02.2026 р.

Дата публікації: 16.03.2026 р.

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ «ПРОБЛЕМИ КЛІНІЧНОЇ ПЕДІАТРІЇ»

У журналі публікуються матеріали, які раніше не друкувалися з різних аспектів педіатрії та споріднених галузей: рецензовані оригінальні статті, результати експериментальних досліджень, повідомлення, матеріали з'їздів і конференцій, рецензії на книги, огляди літератури.

Процедура подачі матеріалів та їх розгляд

Матеріали подаються українською або англійською мовою в 2-х екземплярах у друкованому вигляді разом з оформленим ліцензійним договором (набуває чинності лише після прийняття статті до друку) та в електронній формі.

Якщо автор працює в установі з закритою тематикою, і поданий матеріал може містити елементи державної таємниці, то автор додатково має надати лист-направлення від організації з дозволом на публікацію статті.

Друковані примірники рукопису можна надіслати поштою (простим листом) або особисто принести до редакції. Розмір паперу А4, книжкова орієнтація, шрифт Times New Roman – розмір 14, інтервал між рядками – 1,5.

Електронний формат рукопису можна прислати електронною поштою як прикріплені файли. Рукопис в електронному форматі повинен повністю відповідати паперовому, оформленому як документ MS Word (doc, docx),

Назва файлу повинна складатись з прізвища першого автора, наприклад, mykhtanyuk.doc. Окремими файлами надаються всі ілюстрації в одному із стандартних графічних форматів xls, jpg, ppt або pdf (наприклад, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

Кількість ілюстрацій в тексті рукопису не має перевищувати шести в експериментальних, клінічних статтях та оглядах, чотирьох – в коротких повідомленнях. **Таблиці** повинні мати заголовок та порядковий номер (примітки розміщуються безпосередньо під таблицею). **Рисунки** повинні мати порядковий номер та підпис. На фотовідбитках зазначається їх верх.

Скорочення слів (аббревіатури), крім загальновідомих, у таблицях і в підписах до рисунків наводити не варто (за деяким винятком, в цьому разі з обов'язковим розшифруванням їх у примітках).

Усі позначення та найменування фізичних і хімічних одиниць вимірювання слід наводити у системі СІ.

Повний обсяг (текст разом з таблицями, рисунками і підписами до них, резюме двома мовами з ключовими словами та переліком літератури) експериментальної, клінічної статті не повинен перевищувати 27000 знаків з пробілами (~13 сторінок), оглядової – 50000 знаків (~24 сторінок), мініогляду – 25000 знаків (~12 сторінок); короткого повідомлення – 12000 знаків (~6 сторінок).

Окремим файлом потрібно навести відомості про авторів двома мовами (українською, англійською): прізвища, імена, по батькові, назви і поштові адреси установ, де виконано роботу; навести контактні телефони та електронну пошту відповідального автора для листування.

У разі одержання рукописів, які не відповідають вимогам та тематиці збірника, редакція залишає за собою право їх не приймати, про що повідомляє відповідальному автору електронною поштою.

Редакція залишає за собою право на стилістичну правку рукопису.

Після макетування прийнятої до друку статті відповідальному автору електронною поштою надсилають коректуру для остаточного узгодження. Автор має надіслати свої виправлення (зазначивши сторінку, абзац, рядок, де слід зробити виправлення) або про їх відсутність протягом трьох робочих днів з дати відправлення листа редакцією журналу.

Якщо редакція журналу не отримує авторської відповіді протягом трьох робочих днів, статтю друкують у незміненому вигляді (подальші виправлення з боку автора неможливі).

При публікації статей редакція керується датою надходження останнього варіанта!

Після виходу статті в друкованому вигляді відповідальному автору електронною поштою надсилають остаточний pdf-файл статті.

Редакція повідомляє авторів, що вони несуть повну персональну відповідальність за автентичність змісту статей (достовірність інформації у статтях, точність назв, статистичних даних, прізвищ та цитат).

З метою уникнення плагіату просимо авторів дотримуватись етики наукового цитування.

Для клініко-експериментальних досліджень, що включали пацієнтів, біологічний матеріал людини або тварини, обов'язковою вимогою є підтвердження проходження біоетичної експертизи.

Процес рецензування

1. Всі рукописи, що подані в журнал мають пройти два рівня рецензування: зовнішні та внутрішні.
2. В особливих випадках статті можуть переглянути додатково (в тому числі статистичну та методичну перевірку).

Структура статті

Стаття схематично подається в такому порядку по вертикальній лінії: УДК, назва статті, ініціали та прізвища автора (-ів), назва установи та поштова адреса, де було виконано роботу, електронна адреса для листування, резюме і ключові слова, вступ, мета дослідження, матеріали та методи, результати досліджень, висновки, література, REFERENCES.

Резюме і ключові слова (українською та англійською мовами). Для експериментальних, клінічних робіт резюме має бути структуроване і обов'язково містити слова: Вступ, Мета, Методи, Результати, Висновки, Ключові слова (не менше 3 та не більше 8).

Обсяг – не менше 0,5 сторінки.

Оформлення літератури

1. Список використаних джерел (література) розміщується в кінці статті після основного тексту, наведений мовою оригіналу, відповідно до вимог стилю Ванкувер незалежно від наявності в ньому англомовних джерел.

2. Джерела нумеруються та організовуються в порядку згадування в тексті. Це означає, що перше джерело, яке згадується в тексті, отримує номер [1], друге джерело - [2] і так далі.

3. В списку цитованих джерел використовуються квадратні дужки для позначення номерів джерел. Наприклад, [1] чи [2-4] для позначення одного джерела або діапазону джерел.

4. Розділ REFERENCES подається повністю окремим блоком, повторюючи список літератури. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами).

5. У REFERENCES потрібно дотримуватись наступної структури бібліографічних посилань:

- ПІБ авторів (транслітерація);
- назва статті у варіанті, що транслітерується, і переклад назви статті англійською мовою в квадратних дужках [];
- назва джерела (транслітерація) і переклад назви джерела англійською мовою [];
- вихідні дані з позначеннями англійською мовою або лише цифрові (останнє - залежно від вживаного стандарту опису).

6. Назви журналів, видавництв монографій, книг тощо на кирилиці описуються на латиниці (транслітеруються латинськими літерами) із зазначенням мови оригіналу, наприклад: [in Ukrainian].

6. Джерела журналів, монографій, книг латиницею НЕ ПОТРІБНО транслітерувати.

Книги

Автор. (Рік публікації). Назва книги транслітерована [Назва книги англійською мовою]. Місто, Держава: Видавництво

Періодичні видання (журнали, збірники наукових праць, матеріали конференцій)

Автор. (Дата публікації). Назва статті транслітерована [Назва статті англійською мовою]. Назва періодичного видання транслітерована – Назва періодичного видання англійською мовою, Том (Випуск), Сторінка(и).

Електронні ресурси

Автор. (Дата публікації). Назва матеріалу транслітерована [Назва матеріалу англійською мовою]. Джерело – Джерело англійською мовою. Retrieved from адреса сайту.

Приклад опису статті з журналів:

Список літератури:

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovo-osvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

На сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia> можна безоплатно скористатися програмою транслітерації україномовного тексту в латиницю.

Editorial policies

The journal publishes materials in various aspects of pediatrics and related specialties that have not previously been published: peer-reviewed original articles, experimental research results, reports, congress and conference materials, book reviews, literature reviews.

Procedure of material submission and consideration

2 hard copies of materials in Ukrainian or English, along with the electronic form and the signed license agreement (effective only after acceptance of the article in print) must be provided.

If the author works in an institution with a closed subject, and the submitted material may contain elements of state secret, the author must add a letter of reference from the organization with permission to publish the article.

Printed copies of the manuscript can be sent by mail (by simple letter) or personally brought to the editorial office. Paper size A4, book orientation, Times New Roman font size 14, line spacing -

1.5. The electronic format of the manuscript can be sent by e-mail as attached file.

The manuscript in electronic format must fully correspond to the paper format, drawn up as a document MS Word (doc, docx).

The file name must consist of the surname of the first author, for example, mykhtanyuk.doc. All the illustrations need to be provided in separate files in one of the standard xls, jpg, ppt or pdf formats (for example, ris1_mykhtanyuk.ppt, ris2_mykhtanyuk.xls).

The number of illustrations in the text of the manuscript must not exceed 6 in experimental, clinical articles and reviews, and 4 in short messages. **Tables** must have a title and a serial number (notes placed directly under the table), **pictures** - a serial number and a signature. Top of photoprints is expected to be indicated.

There should not be abbreviations, besides well-known ones, in the tables and in the signatures to pictures (with some exceptions, in this case with the obligatory description in the notes).

All designations and names of physical and chemical units of measurement should be given in the SI system.

The full volume (the text along with the tables, pictures and signatures, a summary in two languages with keywords and references) for experimental and clinical articles should not exceed 27000 characters with spaces (~ 13 pages), overviews - 50,000 characters (~ 24 pages), mini reviews- 25000 characters (~ 12 pages); short messages - 12000 characters (~ 6 pages).

A separate file is required to provide information about the authors in two languages (Ukrainian, English): surnames, names, patronymic, names and postal addresses of the institutions where the study had been carried out; contact phones and emails of the responsible author for correspondence.

In case of manuscripts that do not meet the requirements and subject of the journal, the editorial staff reserves the right not to accept them and reports the responsible author by e-mail.

The editorial staff reserves the right to a stylistic correction of the manuscript.

After prototyping of the article, an email is sent to the responsible author for final agreement. The author must send his corrections (specifying the page, paragraph, the line where the correction should be made) or inform about their absence within three working days beginning from the date of sending the letter by the editorial board.

If the editorial board does not receive an author's answer within three working days, the article is printed unchanged (further corrections by the author will not be possible).

When publishing articles, the editorial board is guided by the date of receipt of the last version!

After the article has been published, the responsible author receives the final pdf version of the article by e-mail.

The editorial board informs the authors that they have full personal responsibility for the authenticity of the content of articles (reliability of information in articles, accuracy of names, statistics, names and quotations).

In order to avoid plagiarism, we ask the authors to adhere to the ethics of scientific citation.

Confirmation of bioethical expertise is a mandatory requirement for clinical and experimental studies, involving patients, human or animal biological material.

Review process:

1. All manuscripts submitted to the journal must pass two levels of review: external and internal.
2. In special cases, articles may be reviewed additionally (including statistical and methodological review).

Structure of the article

The article is schematically presented in the following order on the vertical line: UDC, title of the article, initials and surnames of the author (s), name of the institution and post address, where the work had been carried out, email address for correspondence, summary and key words, introduction, purpose of the study, materials and methods, research findings, conclusions, REFERENCES.

Summary and key words (in Ukrainian and English). For experimental and clinical works the resume should be structured and must contain the words: Introduction, Goal, Methods, Results, Conclusions, Keywords (not less than 3 and not more than 8).

Volume - not less than 0.5 pages.

References

1. The list of resources is placed at the end of the article after the main text.
2. Resources are numbered and organized in order of mentioning in the text. This means that the first source mentioned in the text receives the number [1], the second source - [2], and so on.
3. In the list of cited sources, square brackets are used to indicate resource numbers. For example, [1] or [2-4] to indicate a single resource or a range of resources.
4. The REFERENCES section is presented in a completely separate block, repeating the list of references. The names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated in Latin letters).
5. In REFERENCES, the following structure of bibliographic references must be followed:
 - Names of authors (transliteration);
 - the title of the article in the transliterated version and the translation of the title of the article in English in square brackets [];
 - name of the resource (transliteration) and translation of the name of the resource in English [];
 - initial data with designations in English or digital only (the latter - depending on the used description standard).
6. Names of journals, publishing houses of monographs, books, etc. in Cyrillic are described in Latin (transliterated with Latin letters) with an indication of the original language, for example: [in Ukrainian].
7. Resources of journals, monographs, books DO NOT need to be transliterated in Latin.

Books

Author. (Year of publication). Transliterated title of the book [Title of the book in English]. City, State: Publishing House

Periodicals (journals, collections of scientific papers, conference materials)

Author. (Date of publication). Translated title of the article [Article title in English]. Transliterated title of the periodical - The name of the periodical in English, Volume (Issue), Page (s).

Electronic resources

Author. (Date of publication). Transliterated title of the material [Title of material in English].

Source - Source in English. Retrieved from: site address.

Example of an article's description from journals:

Ілляшенко СМ., Ступіна ЮС. Комунікаційна ефективність web-технологій у маркетингу науково-освітніх послуг. Інновації Маркетингу і Менеджменту. 2012;1: 69-78.

REFERENCES:

Illiashenko SM., Stupiina YuS. Komunikatsiina efektyvnist web-tekhnologii u marketynhu naukovosvitnikh posluh [Communication effectiveness of WEB-technologies in marketing of research and educational services]. Marketynh i menedzhment innovatsii – Marketing and Management of Innovations.2012; 1: 69-78 [in Ukrainian].

On the <http://ukrlit.org/transliterations> site you can use the transliteration program of the Ukrainian-language text in Latin for free.