



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

GASTROENTEROLOGY

**Том 59,
№ 3,
2025**www.mif-ua.com

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА ГІГІЄНА МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

Посібник містить вкрай необхідну інформацію для кожного медичного працівника незалежно від напрямку його діяльності. Книга буде надійним помічником у разі виникнення конфліктних або непередбачуваних ситуацій у щоденній практичній діяльності.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 59, № 3, 2025

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb
Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE,
BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 59, № 3, 2025

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

УДК 61(091)

Видається за сприяння Громадської спілки
«Асоціація по вивченню та лікуванню
хвороб органів травлення» та
ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна
Тел.: +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
<https://gastro.zaslavsky.com.ua>

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Зовнішні рецензенти:

проф. Абатуров О.Є., проф. Чухрієнко Н.Д.

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 6 від 04.09.2025 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

Регістрація: ідентифікатор медіа R30-05636. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 3137 від 28.11.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,56.
Тираж 3000 прим. Зам. 2025-gastro-97.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор —
Степанов Юрій Миронович,

директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School
of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical
Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Височина І.Л., д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної
медицини ФПО Дніпровського державного медичного
університету (Дніпро, Україна)

Гайдар Ю.А., д.м.н., с.н.с., керівник лабораторії патоморфології
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Губська О.Ю., д.м.н., професор, завідувачка кафедри терапії,
інфекційних хвороб та дерматовенерології Інституту
післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Діденко В.І., д.м.н., заступник директора з наукової роботи
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hațieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

Мосійчук Л.М., д.м.н., зав. відділом захворювань шлунка,
дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Осьодло Г.В., д.м.н., професор, начальник кафедри військової
терапії Української військово-медичної академії МО України
(Київ, Україна)

Потабашний В.А., д.м.н., професор, завідувач кафедри
терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського
державного медичного університету (Кривий Ріг, Україна)

Сірчак Є.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський
національний університет» (Ужгород, Україна)

Скрипник І.М., д.м.н., професор, проректор з науково-
педагогічної роботи і післядипломної освіти Полтавського
державного медичного університету (Полтава, Україна)

Харченко Н.В., д.м.н., професор, чл.-кор. НАМН України,
завідувачка кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національного університету охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика (Київ, Україна)

Хухліна О.С., д.м.н., професор, завідувачка кафедри
внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб ВДНЗ України «Буковинський державний медичний
університет» (Чернівці, Україна)

Чернявський В.В., д.м.н., професор кафедри внутрішньої
медицини 1 Національного медичного університету
ім. О.О. Богомольця (Київ, Україна)

Шевченко Б.Ф., д.м.н., професор, головний науковий
співробітник відділу хірургії органів травлення ДУ «Інститут
гастроентерології НАМН України» (Дніпро, Україна)

Шипулін В.П., д.м.н., професор, директор Національного музею
медицини України, завідувач кафедри внутрішньої медицини 1
Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця,
заслужений лікар України (Київ, Україна)

Відповідальний секретар:

Завгородня Н.Ю., д.м.н., старший дослідник, завідувачка
відділу дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України» (Дніпро, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2025
© Заславський О.Ю., 2025

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia
Collection of Scientific Articles

Volume 59, № 3, 2025

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union
“Association for the Study and Treatment
of Digestive Diseases” and
NGO “Ukrainian Gastroenterological Association”



Founder

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”

Address of editorial office:

Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com
<https://gastro.zaslavsky.com.ua>

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.jornal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

External reviewers:

prof. Abaturov O. Ye., prof. Chukhriienko N. D.

Recommended for publication and circulation via the Internet on the
resolution of Scientific Council of SI “Institute of Gastroenterology
of NAMS of Ukraine”, Protocol No 6 dated 04.09.2025.

The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations
on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.
Order of the MES from 21.02.2024 № 220.

Registration: Media identifier R30-05636. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 3137
dated 28.11.2024

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 12,56.
Circulation 3000 copies. Order 2025-gastro-97.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Yuriy Stepanov,

Director of SI “Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine”, Corresponding Member of the NAMS
of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

Bor Serhat, MD, DSc, PhD, Professor, Ege University School
of Medicine, Bornova (Izmir, Turkey)

Bruno Vincenzi, MD, DSc, PhD, Associate Professor in Medical
Oncology, The Campus Bio-Medico University (Rome, Italy)

Vysochyna I.L., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical
University (Dnipro, Ukraine)

Gaydar Yu.A., MD, DSc, PhD, Head of the laboratory
of pathomorphology, SI “Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Gubsk O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology
at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU
(Kyiv, Ukraine)

Didenko V.I., MD, DSc, PhD, Deputy Research Director
of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipro, Ukraine)

Dumitrascu Dan L., MD, DSc, PhD, AGAF, Iuliu Hatieganu University
of Medicine and Pharmacy (Romania)

Mosiichuk L.M., MD, DSc, PhD, Head of the Department
of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition
of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipro, Ukraine)

Osyodlo H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy
of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashniy V.A., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the
Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE
Faculty of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih, Ukraine)

Sirchak Ye.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Propedeutics of Internal Disease of HSEI “Uzhhorod National
University” (Uzhhorod, Ukraine)

Skrypnyk I.M., MD, DSc, PhD, Professor, Vice Rector for Academic
Work and Postgraduate Education in Poltava State Medical
University (Poltava, Ukraine)

Kharchenko N.V., MD, DSc, PhD, Professor, Correspondence
Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department
of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk
National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Khukhlina O.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational
Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”
(Chernivtsi, Ukraine)

Chernyavskiy V.V., MD, DSc, PhD, Professor of the Department
of Medicine in Bogomolets National Medical University
(Kyiv, Ukraine)

Shevchenko B.F., MD, DSc, PhD, Professor, Head Research Fellow
at the Department of SI “Institute of Gastroenterology
of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, Professor, Director of the National
Museum of Medicine of Ukraine, Head of the Department
of Internal Medicine 1 in Bogomolets National Medical
University, Honored Physician of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Executive secretary:

Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head
of the Department of pediatrics gastroenterology, SI “Institute
of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

Бабій О.М., Демешкіна Л.В., Шевченко Б.Ф.,
Пролом Н.В., Зеленюк О.В.
Грижа стравохідного отвору діафрагми,
ахалазія стравоходу: якість життя
і тригерні фактори розвитку в умовах війни 7

Israa S. Abdulameer, Ahmed Alshewered,
Anwar Sheikhha
Особливості раку шлунка в Іраку 15

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Кленіна І.А.,
Шевцова О.М., Петішко О.П.
Гіперлептинемія у хворих
на гастроєзофагеальну рефлюксну
хворобу та ожиріння:
підходи до оцінки та профілактики
лептинорезистентності 24

O.M. Babii, L.V. Demeshkina, B.F. Shevchenko,
N.V. Prolom, O.V. Zeleniuk
Hiatal hernia, esophageal achalasia:
quality of life and trigger factors
for development in war conditions 7

Israa S. Abdulameer, Ahmed Alshewered,
Anwar Sheikhha
Pattern of gastric cancer in Iraq 15

L.M. Mosiychuk, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina,
O.M. Shevtsova, O.P. Petishko
Hyperleptinemia in patients
with gastroesophageal reflux
disease and obesity:
approaches to the assessment
and prevention of leptin resistance 24

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Стойкевич М.В., Тарасова Т.С., Тітова М.В.,
Сімонова О.В., Петішко О.П.
Роль трансректального ультразвукового
дослідження в оцінці тяжкості
та диференціальній діагностиці
запальних захворювань кишечника:
порівняльний аналіз при виразковому коліті
та хворобі Крона 31

M.V. Stoikevych, T.S. Tarasova, M.V. Titova,
O.V. Simonova, O.P. Petishko
Possibilities of transrectal ultrasound
examination in assessing the severity
and differential diagnosis
of inflammatory bowel disease:
a comparative analysis in ulcerative colitis
and Crohn’s disease 31

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Бочаров Г.І.,
Кленіна І.А., Татарчук О.М., Кислова Р.М.,
Горбунцова В.І., Петішко О.П.
Зміни маркерів оксидативного стресу
та профілю жирних кислот у пацієнтів
з метаболічно-асоційованою стеатотичною
хворобою печінки під впливом
комплексного засобу Гепавіста Детокс 41

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Порушення смаку в дітей з ожирінням:
генетичні аспекти рецепції 49

Yu.M. Stepanov, I.Ya. Budzak, H.I. Bocharov,
I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, R.M. Kislova,
V.I. Gorbuntsova, O.P. Petishko
Changes in oxidative stress markers
and fatty acid profile in patients
with metabolic dysfunction-associated steatotic
liver disease under the influence
of the combined agent Hepavista Detox 41

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Taste impairment in obese children:
genetic aspects of reception 49

Спазмомен®

Отилонію бромід



ОТИЛОНІЮ БРОМІД

зменшує основні симптоми
синдрому подразненого кишечника -
абдомінальний біль та здуття в животі¹

запобігає загостренню синдрому
подразненого кишечника після
відміни лікування²

добре переноситься²



Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування Спазмомен® (особливо розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію броміду 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полетшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. **Дози.** Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза 80-120 мг (1 таблетка 2-3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарим слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні плацебо/еталонного лікарського засобу. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

² Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol Ther. 2011; 34(4):432-42.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен®, затверджена Наказом МОЗ України від 11.05.2018 № 908. Р.П. № UA/7146/01/01.

Виробник: 1. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. 2. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ТМОВ»: Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA-Spa-07-2023-V1-print, затв. 26/12/2023



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Огляди та лекції

Бобок Н.М.
Переваги інтервального голодування
та нефармакологічної корекції
харчової поведінки
в менеджменті ожиріння 58

Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Власова О.М.
Гепатоцелюлярна карцинома:
сучасні аспекти
міждисциплінарного менеджменту.
Частина 1. Епідеміологія,
фактори ризику, діагностика 66

Чуклін С.М., Чуклін С.С., Барияк Р.В.
Внутрішньоклітинний кальцій
у підшлунковій залозі.
Частина 2. Роль при гострому панкреатиті 81

Степанов Ю.М., Кленіна І.А.,
Бочаров Г.І., Будзак І.Я., Тітова М.В.,
Горбунцова В.І., Петішко О.П.
Вплив мінеральної води Aqua Миргород Detox
на моторну функцію жовчного міхура
та біохімічні показники сироватки крові
у пацієнтів із біліарною дисфункцією 95

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Шість поколінь
роду Крендовських 103

Reviews and Lectures

N.M. Bobok
Benefits of intermittent fasting
and non-pharmacological correction
of eating behaviour
in obesity management 58

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Vlasova
Hepatocellular carcinoma:
modern aspects
of interdisciplinary management.
Part 1. Epidemiology,
risk factors, diagnosis 66

S.M. Chooklin, S.S. Chuklin, R.V. Baryliak
Intracellular calcium
in the pancreas.
Part 2. Role in acute pancreatitis 81

Yu.M. Stepanov, I.A. Klenina,
H.I. Bocharov, I.Ya. Budzak, M.V. Titova,
V.I. Horbuntsova, O.P. Petishko
The effect of Aqua Myrgorod Detox
mineral water on the gallbladder motility
and biochemical parameters of blood serum
in patients with biliary dysfunction 95

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
Six generations
of the Krendovskyi family 103

Бабій О.М., Демешкіна Л.В., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Зеленюк О.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Грижа стравохідного отвору діафрагми, ахалазія стравоходу: якість життя і тригерні фактори розвитку в умовах війни

Резюме. Актуальність. Стравохідно-шлунковий перехід має складний анатомо-функціональний механізм, неспроможність якого супроводжується розвитком грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) або ахалазії стравоходу (АС), що потребує хірургічної корекції. На сьогодні, в умовах війни, оцінка якості життя (ЯЖ) і визначення тригерних факторів, що сприяють розвитку ГСОД і АС, є актуальними питаннями гастроентерології.

Мета: дослідити ЯЖ і тригерні фактори, які могли сприяти розвитку ГСОД та АС в умовах війни, за даними анкетування. **Матеріали та методи.** У відділенні хірургії органів травлення обстежено 90 хворих за період із січня 2023 року по грудень 2024 року, серед них 66 пацієнтів з діагнозом ГСОД і 24 хворих з діагнозом АС. Контрольну групу становили 20 здорових осіб. Серед обстежених хворих з ГСОД ($n = 66$) було 49 (74,2 %) чоловіків і 17 (25,8 %) жінок. Серед обстежених хворих з АС ($n = 24$) було 17 (70,8 %) чоловіків і 7 (29,2 %) жінок. Середній вік усіх хворих становив $(47,13 \pm 2,81)$ року. Частину хворих становили військовослужбовці — 39 (43,3 %). Для оцінки ЯЖ використовували загальний опитувальник SF-36. Для оцінки впливу можливих тригерних факторів на розвиток ГСОД та АС нами було розроблено опитувальник з урахуванням впливу війни. **Результати.** Встановлено, що ЯЖ значно знижена ($p < 0,05$) у хворих з ГСОД та АС незалежно від статусу (військовослужбовець або пересічний громадянин). За оцінкою ЯЖ досліджених пацієнтів встановлено, що показники фізичного та психічного компонентів здоров'я були нижчими за показники контрольної групи в 1,6 ($p < 0,05$) разів в обох групах, при ГСОД показник фізичного компонента здоров'я був в 1,4 ($p < 0,05$) разів нижче, ніж при АС, а показник психічного компонента здоров'я був в 1,7 ($p < 0,05$) разів нижче при АС, ніж при ГСОД. При анкетуванні пацієнтами визначено можливі тригерні фактори: тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження (59,1 %) — для розвитку ГСОД ($\chi^2 = 15,27$; $p < 0,001$) і тривалий незвичний стрес-фактор (45,8 %) — для розвитку АС ($\chi^2 = 41,04$; $p = 0,044$). **Висновки.** За оцінкою ЯЖ досліджених пацієнтів в умовах війни встановлено, що показник фізичного компонента здоров'я був нижче при ГСОД, ніж при АС, а показник психічного компонента здоров'я був нижче при АС, ніж при ГСОД. Визначено, що в умовах війни тригерним фактором, що сприяв розвитку ГСОД, було тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження, а розвитку АС міг сприяти тривалий незвичний стрес-фактор.

Ключові слова: ахалазія стравоходу; грижа стравохідного отвору діафрагми; якість життя; тригерні фактори; в умовах війни

Відомо, що стравохідно-шлунковий перехід має складний анатомо-функціональний механізм, неспроможність якого супроводжується розвитком грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) або ахалазії стравоходу (АС), що потребує хірургічної корекції [1–9]. На сьогодні в умовах війни оцінка якості життя (ЯЖ) і визначення тригерних факторів, що можуть сприяти розвитку ГСОД і АС, є актуальними питаннями гастроентерології.

Частота виявлення даних захворювань коливається від 3,0 до 33,0 %, а в похилому віці досягає 50,0 % серед патологій шлунково-кишкового тракту [10]. ГСОД у половини випадків не викликає клінічних проявів і може не виявлятися на ранніх стадіях. У той же час є дані, що поширеність ГСОД становила 28,9 % на основі результатів ендоскопічного дослідження [11].

Водночас інші автори вважають, що ГСОД є поширеною ендоскопічною знахідкою з дещо меншим від-

сотком ендоскопічного виявлення ($\approx 15\text{--}20\%$), однак вважають це варіантом норми, а не захворюванням, особливо коли відсутні симптоми [12, 13].

АС — це рідкісне захворювання, яке вражає чоловіків і жінок будь-якого віку. Щорічно реєструють 1,07–2,2 випадку на 100 тис. осіб, рівень поширеності — 10–15,7 на 100 тис. осіб [14]. Відомо, що пацієнти з АС мають у 50 разів вищий ризик розвитку плоскоклітинного раку, ніж загальна популяція, а захворювання проявляється через 20–25 років після появи симптомів АС [15]. Однак захворюваність на АС та її поширеність помітно зросли, особливо з досягненнями в діагностиці, і демонструють значні варіації в усьому світі [16]. Точної статистики поширеності АС саме в Україні немає, але захворювання зустрічається в різних вікових групах, у тому числі у військовослужбовців.

На сьогодні немає вірогідних даних, які б підтверджували збільшення частоти випадків розвитку ГСОД та АС під час війни. Однак можна зробити припущення, що стрес, зміни в харчуванні, піднімання важкого вантажу (особливо військовослужбовцями) та загальний вплив війни на здоров'я може сприяти посиленню симптомів при ГСОД та АС або появі нових випадків. Можливо, погіршення стану пацієнтів обумовлене впливом певних тригерних факторів, пов'язаних з війною, як-от психічні фактори, такі як хронічний стрес (регулярні сиренні сповіщення, дим від пожеж, вибухи артилерійських снарядів, виснажливі переїзди та інше), що може сприяти розвитку АС; фізичні фактори, такі як баротравма, надмірні незвичні фізичні навантаження серед різних категорій населення без належної фізичної підготовки в умовах війни (наприклад, піднімання важких вантажів волонтерами, біженцями тощо), у результаті чого виникає підвищення внутрішньочеревного тиску, що сприяє розвитку ГСОД. Отже, війна може впливати на збільшення частоти даних захворювань, посилюючи існуючі фактори ризику або провокуючи розвиток хвороб у людей, які мають до них схильність.

Для будь-якого пацієнта з ГСОД та АС і його лікаря найбільш вагомою є якість життя (ЯЖ), саме тому будь-які медичні інтервенції, у тому числі оперативні, кінцевою метою мають покращення ЯЖ [17, 18].

На сьогодні поняття ЯЖ увійшло не тільки в теоретичну, а й у практичну медицину [19]. Так, Д.М. Квітка та співавт. вважають, що розвиток медицини потребує мультидисциплінарного підходу до вивчення впливу лікування на життя людини, адже метою лікування є збереження і/або поліпшення ЯЖ. Саме тому на сьогодні дедалі частіше у світовій і вітчизняній медичній літературі не тільки використовують термін «якість життя», а й проводять її вивчення за допомогою різних опитувальників [19].

Загалом ЯЖ відображає благополуччя населення або окремої особи з точки зору як позитивних, так і негативних елементів протягом усього їхнього існування в певний момент часу. ЯЖ — комплексне поняття, що відображає ступінь задоволення матеріальних, культурних і духовних потреб людини, а також рівень її загального благополуччя, як суб'єктивно оцінюваний самою людиною, так і оцінюваний компетентними фа-

хівцями. ЯЖ включає як об'єктивні показники, такі як здоров'я, економічний стан, соціальні відносини, так і суб'єктивні, наприклад задоволеність життям [20, 21].

Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає ЯЖ як сприйняття людиною свого місця в житті в контексті культури та систем цінностей, у яких вона живе, і стосовно своїх цілей, очікувань, стандартів і проблем [22].

ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям (ЯЖпЗ), в англійськомовних джерелах — Health-related quality of life, стосується того, як стан здоров'я людини впливає на її загальне самопочуття і здатність жити повноцінним життям. Звісно, лікарі можуть впливати лише на одну складову ЯЖпЗ [23–25].

Є поодинокі дослідження, які присвячені вивченню ЯЖ у хворих з ГСОД та АС, однак вони не вивчають одночасно тригерні фактори, які можуть призводити до розвитку даної патології в умовах війни, а вона може впливати на розвиток даних захворювань та обтяжувати їхній перебіг.

Для дослідження ЯЖ існують як специфічні, так і неспецифічні опитувальники. Одним з найпоширеніших неспецифічних опитувальників є SF-36, який дозволяє вивчити ЯЖ у хворих та оцінити різні складові життя пацієнта під час хвороби [26].

Мета дослідження: дослідити ЯЖ і тригерні фактори розвитку у хворих з ГСОД та АС в умовах війни за даними анкетування.

Матеріали та методи

У відділенні хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» за період із січня 2023 року по грудень 2024 року обстежено 90 хворих, серед них 66 пацієнтів з діагнозом ГСОД і 24 хворих з діагнозом АС. Контрольну групу становили 20 відносно здорових осіб. Серед обстежених хворих з ГСОД ($n = 66$) було 49 (74,2 %) чоловіків і 17 (25,8 %) жінок. Серед обстежених хворих з АС ($n = 24$) було 17 (70,8 %) чоловіків і 7 (29,2 %) жінок. Середній вік усіх хворих становив ($47,13 \pm 2,81$) року. Частина хворих становили військовослужбовці — 39 осіб (43,3 %).

У віковій структурі більшість пацієнтів становили військовослужбовці середнього віку, від 41 до 50 років — 66,7 %, середній вік — ($44,50 \pm 2,63$) року, у той час як у групі невійськовослужбовців переважали пацієнти віком понад 50 років — 46,7 %, середній вік яких становив ($53,71 \pm 2,40$) року ($p > 0,05$).

Для оцінки якості життя в усіх пацієнтів до хірургічного лікування проводили опитування за допомогою загального опитувальника SF-36, який був розроблений (1992) і потім модифікований (2000) J.E. Ware та співавт. [26]. Опитувальник SF-36 включає 36 запитань, які відображають у балах 8 шкал здоров'я: фізичну працездатність, соціальну активність, ступінь обмеження фізичної працездатності й соціальної активності, психічне здоров'я, енергійність або втомлюваність, біль, загальну самооцінку здоров'я та його зміни переважно протягом останнього місяця (за винятком першого питання) (табл. 1).

Опитувальник SF-36 забезпечує кількісне визначення якості життя за зазначеними шкалами. При цьому показ-

Таблиця 1 — Визначення концепції здоров'я хворих при використанні уніфікованого опитувальника SF-36

Шкала	Число пунктів	Визначення
PF (Physical Functioning) ФФ (Фізичне функціонування)	10	Здатність людини виконувати фізичне навантаження протягом доби
RP (Role Physical) РФ (Рольове функціонування)	4	Фізична здатність людини виконувати свою професійну роботу або роботу вдома
BP (Bodily Pain) ФБ (Фізичний біль)	2	Вираженість болю
GH (General Health) ЗЗ (Загальне здоров'я)	5	Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я
VT (Vitality) ЖЗ (Життєздатність)	4	Суб'єктивна оцінка настрою, енергійності, життєвих сил
SF (Social Functioning) СФ (Соціальне функціонування)	2	Емоційна й фізична здатність спілкуватися з іншими
RE (Role Emotional) ЕР (Емоційна роль)	3	Емоційна здатність людини займатися професійною роботою або роботою вдома
MH (Mental Health) ПЗд (Психічне здоров'я)	5	Суб'єктивна оцінка емоційного стану

ники коливаються від 0 до 100 балів. Чим вище значення показника, тим краще оцінка за обраною шкалою.

Додатково оцінювалися фізичний і психічний компоненти ЯЖ: перший включає фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування (РФ), фізичний біль (ФБ), загальне здоров'я (ЗЗ), другий — життєздатність (ЖЗ), соціальне функціонування (СФ), емоційну роль (ЕР), психічне здоров'я (ПЗд), для чого підраховувався сумарний бал за вищенаведеними шкалами.

Для оцінки впливу можливих тригерних факторів на розвиток ГСОД та АС нами було розроблено опитувальник з урахуванням впливу воєнного часу. Так, з урахуванням знаходження військовослужбовців у зоні бойових дій, що пов'язано з носінням бронежилета, каски, озброєння, переміщення важких вантажів, евакуації поранених тощо, а також вимушених заходів серед невійськовослужбовців, що пов'язані з переїздами й перенесеннями важких чемоданів, негабаритних важких вантажів тощо, у розробленому опитувальнику були надані питання для визначенням незвичного важкого фізичного навантаження, а також впливу особливостей харчування і військової служби, стрес-фактора тощо. Як контроль були взяті власні дослідження умовно здорових осіб у довоєнний період.

Результати

Порівняльна характеристика ЯЖ хворих при ГСОД і при АС з урахуванням факторів, пов'язаних з умовами війни, за даними загального опитувальника SF-36 подана в табл. 2.

При порівнянні показників ЯЖ хворих на ГСОД і АС з контрольною групою встановлено, що захворювання погіршує ЯЖ хворих, пов'язаних з умовами війни, впливаючи на всі рівні життєдіяльності: фізичне, емоційне, рольове, психічне, соціальне функціонування.

Встановлено, що фізичне функціонування у хворих з ГСОД ((51,45 ± 4,42) бала) і АС ((69,44 ± 5,23) бала) було вірогідно нижчим за показник контрольної групи — (98,50 ± 1,10) бала (p < 0,05). Низькі показники за цією шкалою вказують на те, що фізична активність у пацієнтів значно обмежена станом їхнього здоров'я.

Аналіз рольового функціонування показав, що цей показник у хворих з ГСОД дорівнював (24,07 ± 7,49) бала, а у хворих з АС — (65,75 ± 10,49) бала, тоді як у контрольній групі — (86,30 ± 12,30) бала (p < 0,05). Вищому показнику відповідають менші обмеження в повсякденній життєдіяльності за рахунок фізичних проблем.

Таблиця 2 — Порівняльна характеристика ЯЖ в обстежених хворих з урахуванням факторів, пов'язаних з умовами війни, за даними опитувальника SF-36 (M ± m, бали)

Шкала	Контрольна група (n = 20)	Бали за SF-36	
		ГСОД (n = 66)	АС (n = 24)
ФФ (PF)	98,50 ± 1,10	51,45 ± 4,42***,•	69,44 ± 5,23 ^{#,•}
РФ (RP)	86,30 ± 2,30	24,07 ± 7,49***,•	65,75 ± 10,49 [•]
ФБ (BP)	86,40 ± 7,30	48,30 ± 4,92 ^{*,•}	66,35 ± 4,88 ^{#,•}
ЗЗ (GH)	75,40 ± 5,90	52,96 ± 2,76 [•]	51,80 ± 4,66 [#]
ЖЗ (VT)	69,30 ± 5,00	49,25 ± 4,77 ^{•,•}	34,67 ± 3,67 ^{#,•}
СФ (SF)	80,00 ± 8,60	69,50 ± 5,36 [•]	50,50 ± 4,48 ^{#,•}
ЕР (RE)	81,70 ± 4,80	61,33 ± 7,37 ^{*,•}	51,80 ± 4,66 ^{#,•}
ПЗд (MH)	70,20 ± 6,30	52,59 ± 5,31 [*]	47,25 ± 4,45 [#]

Примітки: вірогідність різниці між контролем і ГСОД: * — < 0,05; ** — < 0,01; *** — < 0,001; вірогідність різниці між контролем та АС: [#] — < 0,05; ^{##} — < 0,01; вірогідність різниці між ГСОД та АС: [•] — < 0,05.

Фактор фізичного болю у хворих з ГСОД становив ($48,30 \pm 4,92$) бала, а у хворих з АС — ($66,35 \pm 4,88$) бала, тоді як у контрольній групі — ($86,40 \pm 7,30$) бала ($p < 0,05$) і відображав вплив на спроможність займатися повсякденною діяльністю, включно з роботою в будинку і за його межами. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність хворих, особливо при ГСОД.

Загальний стан здоров'я (33) у хворих з ГСОД — ($52,96 \pm 2,76$) бала і у хворих з АС — ($51,80 \pm 4,66$) бала був значно нижчим, ніж у контрольній групі — ($75,40 \pm 5,90$) бала ($p < 0,05$).

Комплексна оцінка фізичного компонента здоров'я хворих з ГСОД і з АС, яка складається з ФФ, РФ, ФБ і 33, показала, що він становив ($53,77 \pm 5,6$) бала, що вірогідно нижче, ніж у контрольній групі — ($86,70 \pm 4,70$) бала ($p < 0,05$).

Життєздатність як суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (бажання енергійних дій тощо), відчуття себе повним сил та енергії або, навпаки, знесиленням за останні чотири тижні у хворих з ГСОД і хворих з АС була вірогідно знижена до ($49,25 \pm 4,77$) бала і ($34,67 \pm 3,67$) бала відповідно ($p < 0,05$) порівняно з показником у контрольній групі — ($69,30 \pm 5,00$) бала.

Показник соціального функціонування, який визначає, якою мірою фізичний або емоційний стан обмежує спілкування з друзями, колегами по роботі, з рідними, при ГСОД становив ($69,50 \pm 5,36$) бала, при АС — ($50,50 \pm 4,48$) бала, а в контрольній групі — ($80,00 \pm 8,60$) бала ($p < 0,05$). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного й емоційного стану у хворих з ГСОД і хворих з АС.

Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності — це суб'єктивна оцінка хворими ступеня обмеження своєї повсякденної діяльності, зумовленого емоційними проблемами. Цей показник був вірогідно зниженим як у хворих з ГСОД — ($48,26 \pm 4,98$) бала, так і у хворих з АС — ($41,44 \pm 7,41$) бала порівняно з показником контрольної групи — ($81,70 \pm 14,80$) бала ($p < 0,05$).

Проведено порівняльну характеристику фізичного і психічного компонентів здоров'я хворих при ГСОД і при АС за даними SF-36 (табл. 3).

Фізичний компонент здоров'я становив ($53,77 \pm 5,60$) бала в обстежених хворих (ГСОД та АС) і був вірогідно нижчим у 1,6 раза, ніж у контрольній групі, у якій даний показник дорівнював ($86,65 \pm 4,15$) бала. Психічний компонент здоров'я також був у 1,6 раза нижчим порівняно з контрольною групою і становив ($46,23 \pm 5,91$) бала проти ($75,30 \pm 6,82$) бала відповідно ($p < 0,05$).

За порівняльною оцінкою ЯЖ пацієнтів, що перебували в умовах війни, із застосуванням шкали опитувальника SF-36 встановлено, що в пацієнтів з неспроможністю стравохідно-шлункового переходу показники фізичного і психічного компонентів здоров'я були вірогідно нижчими за показники контрольної групи в 1,6 раза, тоді як при ГСОД показник фізичного компонента здоров'я був в 1,4 раза ($p < 0,05$) нижче, ніж показник при АС, а показник психічного компонента здоров'я був в 1,7 раза ($p < 0,05$) нижче при АС, ніж при ГСОД.

У хворих з ГСОД порівняно з хворими при АС відзначалось вірогідне погіршення фізичного компонента здоров'я за показниками ФФ ($p < 0,05$), РФ ($p < 0,05$) і ФБ ($p < 0,05$), що характеризувало наявність фактора, який сприяв стрімкому розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу, а саме незвичного тяжкого фізичного навантаження як найбільш імовірної причини клінічних проявів, характерних для ГСОД.

У хворих на АС погіршення ЯЖ за психічним компонентом здоров'я порівняно з даними хворих на ГСОД відбувалось за рахунок вірогідного зменшення показників ЖЗ ($p < 0,05$), СФ ($p < 0,05$), ЕР ($p < 0,05$), що характеризувало наявність фактора, який сприяв розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу, а саме незвичного тривалого стрес-фактора як найбільш імовірної причини клінічних проявів, характерних для АС.

У хворих з ГСОД показник фізичного компонента здоров'я ($44,20 \pm 4,90$) бала порівняно з хворими на АС ($63,34 \pm 6,31$) бала був вірогідно нижче в 1,4 раза ($p < 0,05$), тоді як показник психічного компонента здоров'я у хворих на АС ($34,81 \pm 5,00$) бала порівняно з хворими на ГСОД ($57,66 \pm 6,82$) бала був вірогідно нижчим в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Вірогідних розбіжностей у ЯЖ пацієнтів залежно від статусу «військовослужбовець» або «пересічний громадянин» нами не було виявлено. Саме тому детальний аналіз отриманих результатів за даними категоріями пацієнтів не наводиться.

Усі 100 % анкетованих військовослужбовців вказали, що незвичне тяжке фізичне навантаження, яке сприяло погіршенню клінічних проявів перебігу існуючої ГСОД або розвитку вперше виявленої ГСОД, було пов'язано з їхньою участю в бойових діях.

Результати дослідження наявності тривалого й незвичного тяжкого фізичного навантаження, особливостей харчування, способу життя у військовослужбовців і пересічних громадян з ГСОД за даними власного розробленого опитувальника наведені в табл. 4.

Сполучення двох і більше факторів може збільшувати ризик розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу при ГСОД.

Таблиця 3 — Порівняльна характеристика фізичного і психічного компонентів здоров'я обстежених хворих за даними SF-36 (M ± m, бали)

Компонент здоров'я	Контрольна група (n = 20)	Обстежені хворі	
		ГСОД (n = 66)	АС (n = 24)
Фізичний	86,65 ± 4,15	44,20 ± 4,90***	63,34 ± 6,31***
Психічний	75,30 ± 6,82	57,66 ± 5,12***	34,81 ± 5,00***

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників між пацієнтами з ГСОД та АС порівняно з контрольною групою; ** — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників між пацієнтами з ГСОД і АС.

За опитувальником у 26 (86,7 %) військовослужбовців визначалось від 2 до 5 факторів підвищення внутрішньочеревного тиску, що сприяло розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу вперше. У 4 (13,3 %) військовослужбовців діагноз ГСОД був встановлений до потрапляння в лави ЗСУ, і до цього вони не брали безпосередньої участі в бойових діях.

При вперше виниклих скаргах на печію, дисфагію, біль за грудиною, кашель, що пов’язані з умовами війни, було вперше діагностовано ГСОД у 59,1 % ($\chi^2 = 15,27$; $p < 0,001$) хворих (у 26 (86,7 %) військовослужбовців проти 13 (36,1 %) у пересічних громадян), визначено критерії ризику підвищення внутрішньочеревного тиску, що сприяло первинному розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу при ГСОД.

За даними проведеного уніваріантного логістичного аналізу факторів, асоційованих з розвитком ГСОД у військовослужбовців, виявлених при анкетуванні, щодо основного фактора тривалого й незвичного важкого фізичного навантаження співвідношення шансів (OR) становило 11,5; 95% довірчий інтервал (ДІ) 3,20–41,27; $p = 0,0001$ (табл. 5).

Тобто визначено, що тригерним фактором, який сприяв стрімкому розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу при ГСОД, було тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження серед різних категорій населення без належної фізичної підготовки в умовах війни (тривале носіння вантажу, перенесення важкої зброї, поранених, підйом незвичних негабаритних важких вантажів, переїзди з перенесеннями тяжких чемоданів тощо), у результаті чого виникало підвищен-

ня внутрішньочеревного тиску, що сприяло виникненню неспроможності стравохідно-шлункового переходу при ГСОД. У 40,9 % обстежених військовослужбовців діагностовано посилення скарг та ускладнення перебігу вже раніше діагностованої ГСОД, що було пов’язано з умовами війни.

При вперше виниклих скаргах на дисфагію, утруднене ковтання, зригування як наслідки, пов’язані з умовами війни, було діагностовано неспроможність стравохідно-шлункового переходу при АС уперше в 45,8 % хворих (у 7 з 9 (77,8 %) військовослужбовців проти 4 з 15 (26,7 %) у пересічних громадян ($\chi^2 = 41,04$; $p = 0,044$)).

Тобто визначено, що можливим тригерним фактором, який сприяв розвитку неспроможності стравохідно-шлункового переходу, а саме АС, був тривалий незвичний стрес-фактор (OR = 9,63 (1,23–75,34; $p = 0,0225$)), пов’язаний з регулярними сиренними сповіщеннями, переглядом новин в інтернеті, вибухами артилерійських снарядів, виснажливими переїздами тощо. У 54,2 % пацієнтів діагностовано посилення скарг та ускладнення перебігу вже раніше діагностованої АС, що було пов’язано з умовами війни.

Обговорення

У нашому дослідженні не було виявлено вірогідних розбіжностей у ЯЖ пацієнтів відділення хірургії органів травлення залежно від статусу (військовослужбовець або пересічний громадянин). Можливо, це обумовлено тим, що пацієнти обох категорій перебували на неокупованій території та не в зоні бойових дій протягом 1 місяця і більше, а опитувальник SF-36 якраз і оцінює ЯЖ

Таблиця 4 — Результати анкетування військовослужбовців і пересічних громадян з ГСОД в умовах війни

Дані анкети	Військово-службовці (n = 30)		Пересічні громадяни (n = 36)		Рівень статистичної значущості різниці частоти випадків	
	n	%	n	%	χ^2	p
Тривале носіння вантажу — до 25 кг	12	40,0	3	8,3	7,63	0,006
Тривале носіння вантажу — від 25 до 50 кг та більше	14	46,7	1	2,8	15,54	< 0,001
Біг і перебіжки з незвичним тяжким вантажем	23	76,7	4	11,1	26,44	< 0,001
Підйом вантажу на повний шлунок	19	63,3	8	22,2	9,80	0,002
Падіння на землю з незвичним важким вантажем	17	56,7	2	5,6	18,43	< 0,001
Вплив ударної хвилі	19	63,3	1	2,8	25,62	< 0,001
Частий підйом незвичного важкого/негабаритного вантажу	23	76,7	12	33,3	5,76	0,016
Тривале незвичне фізичне навантаження	26	86,7	13	36,1	15,27	< 0,001

Таблиця 5 — Уніваріантний логістичний аналіз факторів, асоційованих з розвитком ГСОД у військовослужбовців за даними анкетування

Фактор	OR	95% ДІ	Рівень статистичної значущості (p)
Тривале носіння вантажу — до 25 кг	7,33	1,78–30,23	0,0049
Тривале носіння вантажу — від 25 до 50 кг і більше	30,63	3,55–264,32	0,0015
Біг і перебіжки з незвичним тяжким вантажем	26,29	6,70–103,13	< 0,0001
Підйом вантажу на повний шлунок	6,05	2,01–18,20	0,0011
Падіння на землю з незвичним тяжким вантажем	22,23	4,35–113,49	0,0001
Вплив ударної хвилі	60,45	6,94–526,74	0,0002
Частий підйом незвичного важкого/негабаритного вантажу	8,0	2,52–25,36	0,0003
Тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження	11,5	3,20–41,27	0,0001

за останні 4 тижні (за винятком пункту 1). Отже, як у пацієнтів-військовослужбовців, так і в пересічних громадян ЯЖ протягом останніх 4 тижнів була обумовлена перш за все існуючою хірургічною патологією, з приводу якої планувалося оперативне втручання, а не участю в бойових діях.

Так, за даними деяких авторів, відзначена значна поширеність ментальних розладів серед населення України, яке потерпає від російської агресії [27], нами встановлено значно нижчий рівень психічного компонента ЯЖ в обстежених хворих порівняно з контрольною групою. Однак результати нашого дослідження ЯЖ за допомогою SF-36 не показали, що психічний і фізичний компоненти ЯЖ були вірогідно гіршими у військовослужбовців, ніж у пересічних громадян, можливо, через перебування всіх хворих в однакових умовах протягом 1 місяця та більше на підконтрольній території, а не в зоні бойових дій, а даний опитувальник оцінює показники протягом 1 місяця, що, на нашу думку, і обумовило такі результати.

Особливістю використаного опитувальника SF-36 є можливість оцінки сумарних показників фізичного та психічного компонентів здоров'я, що дає узагальнений результат стосовно поданих характеристик ЯЖ [28].

Виявлене вірогідне ($p < 0,05$) зниження сумарного показника психічного здоров'я в усіх обстежених хворих (разом) та окремо за нозологіями (ГСОД та АС) порівняно з контрольною групою, що може свідчити про можливу наявність депресивних, тривожних хвилювань, психічного неблагополуччя у хворих. На нашу думку, відзначене зниження психічного здоров'я в конкретного пацієнта потребує додаткового анкетування (наприклад, HADS), консультації психотерапевта.

Незвичайний тривалий стрес-фактор, який, можливо, сприяв розвитку вперше виявленої АС у 45,8 % хворих, відзначали як у військовослужбовців, так і в пересічних громадян. Можливо, це пов'язано з тим, що обидві категорії громадян страждали від вибухів та обстрілів з боку країни-агресора незалежно від місця знаходження (в тилу або на фронті), до того ж вплив залежав не тільки від місця знаходження, а й від особливостей людини. До того ж реакція на ту саму ситуацію може бути різною залежно від індивідуально-психологічних і фізіологічних особливостей конкретної людини [29].

Крім того, у деяких випадках військовослужбовці, на відміну від пересічних громадян, відзначали відсутність стресового впливу від обстрілів, пояснюючи цей факт звичкою, яка з'явилась у них у процесі бойових дій.

При аналізі отриманих результатів важливо врахувати обмеження SF-36, як-от його неспецифічність і можливість виникнення викривлених результатів через особистісні риси пацієнта. Також опитувальник SF-36 не враховує всі аспекти ЯЖ, що можуть бути важливі для пацієнта, наприклад духовне благополуччя або задоволення від життя [30].

У той же час дослідження, у яких використовувався опитувальник SF-36, демонструють його значення у визначенні ефективності лікування, прогнозуванні клінічних результатів і в оцінці впливу захворювань на ЯЖ пацієнтів [30].

Нами не знайдено результатів дослідження ЯЖ за допомогою SF-36 у хворих на ГСОД та АС військово-службовців або в екстремальних умовах, щоб провести порівняння даних інших дослідників з нашими отриманими даними. Можливо, це тому, що війна ще триває і не минуло достатньо часу для зібрання та аналізу впливу війни на ЯЖ військовослужбовців і пересічних громадян. Однак є публікації, у яких досліджується ЯЖ у завершених конфліктах. У них автори вказують на знижену ЯЖ в осіб із хворобами внаслідок війни в Перській затоці (англ. Gulf War Illness) [31, 32]. Деякі дослідники відзначають негативний вплив і зниження ЯЖ у хворих внаслідок посттравматичного стресу, пов'язаного з війною [32].

Отже, отримані нами результати збігаються з даними інших дослідників, які відзначають зниження ЯЖ в осіб (хворих, пересічних громадян, військовослужбовців і біженців), які постраждали через воєнні дії [31–34], а даних стосовно ЯЖ у хворих на ГСОД і на АС не знайдено, тобто наше дослідження вперше висвітлює вплив війни на ЯЖ при даній патології.

Дослідження тригерних факторів, що, можливо, сприяють розвитку й прогресуванню таких хвороб, як ГСОД та АС, чітко вказало на негативний вплив війни: тривалий незвичайний стрес-фактор, пов'язаний з війною, тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження серед різних категорій населення без належної фізичної підготовки в умовах, пов'язаних з війною. Причому, за нашими даними, для АС найбільш значущим був вплив стресового фактора, а для ГСОД — фізичних перенавантажень.

Висновки

1. Встановлено, що за оцінкою ЯЖ досліджених пацієнтів в умовах війни показники фізичного та психічного компонентів здоров'я були нижчими за показники контрольної групи; при ГСОД показник фізичного компонента здоров'я був нижчим, ніж при АС, а показник психічного компонента здоров'я був нижчим при АС, ніж при ГСОД.

2. Визначено, що тригерним фактором в умовах війни, який сприяв розвитку ГСОД, було тривале й незвичне тяжке фізичне навантаження (59,1 % випадків), а розвитку АС могла сприяти тривала дія незвичного стрес-фактора (45,8 % випадків).

Перспективи подальших досліджень. У перспективі подальшої науково-дослідної роботи доцільно проводити аналіз динаміки ЯЖ у пацієнтів, в першу чергу у військовослужбовців, при одночасному застосуванні оперативного лікування захворювань (ГСОД або АС) і психотерапевтичної корекції при виявленні депресивно-тривожних змін у військовослужбовців і пересічних громадян, які ментально й фізично постраждали через російську агресію.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Етичні норми. Дана стаття базується на аналізі результатів власного дослідження та публічно доступних наукових даних, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях і базах даних. Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000) з поправками (2008). Проведене дослідження узгоджене та затверджене протоколом Комісії з біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», оскільки дана стаття є частиною науково-дослідної роботи, яка виконувалася в даній установі. Усіх пацієнтів та здорових осіб (контрольна група) інформували щодо мети та характеру дослідження, і вони дали добровільну інформовану згоду на участь у ньому.

Внесок авторів. Бабій О.М. — концепція та дизайн статті, аналіз даних, написання статті (мета, матеріали та методи, результати досліджень, висновки, частково обговорення та резюме, що стосується тригерних факторів); Демешкіна Л.В. — пошук і вивчення наукової літератури, написання статті (вступ, частково обговорення та резюме, за винятком тригерних факторів); Шевченко Б.Ф. — критичне рецензування; Пролом Н.В., Зеленюк О.В. — набір пацієнтів.

Список літератури

1. Pomenti S, Blackett JW, Jodorkovsky D. Achalasia: Diagnosis, Management and Surveillance. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(4):721-736. doi: 10.1016/j.gtc.2021.07.001.
2. Aiolfi A, Bonavina L. Hot topics in Hiatal Hernia. *Hernia.* 2024;28(5):1495-1496. doi: 10.1007/s10029-024-03176-9.
3. Marvel S, Monnet E. Laparoscopic Treatment of Sliding Hiatal Hernia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2024;54(4):649-659. doi: 10.1016/j.cvsm.2024.02.009.
4. Mari A, Abu Baker F, Pellicano R, Khoury T. Diagnosis and Management of Achalasia: Updates of the Last Two Years. *J Clin Med.* 2021;10(16):3607. doi: 10.3390/jcm10163607.
5. Yu HX, Han CS, Xue JR, Han ZF, Xin H. Esophageal hiatal hernia: risk, diagnosis and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(4):319-329. doi: 10.1080/17474124.2018.1441711.
6. Kim P, Turcotte J, Park A. Hiatal hernia classification — Way past its shelf life. *Surgery.* 2021;170(2):642-643. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.062.
7. Provenza CG, Romanelli JR. Achalasia: Diagnosis and Management. *Surg Clin North Am.* 2025;105(1):143-158. doi: 10.1016/j.suc.2024.06.011.
8. Momodu II, Wallen JM. Achalasia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30137800.
9. Rengarajan A, Bazarbashi AN, Gyawali CP. Pathophysiology of achalasia. *Digestion.* 2025;10:1-17. doi: 10.1159/000547354.
10. Hiatal hernia. <https://sokl.com.ua/grizha-stravoxidnogo-otvoru-diafragmi>. Accessed: August 22, 2025 (in Ukrainian).
11. Alsahafi MA, Alajhar NA, Almahyawi AO, Alsulami HH, Alghamdi WA, Alharbi LA, et al. The prevalence and risk factors for hiatal hernia among patients undergoing endoscopy: A retrospective analysis. *Saudi Med J.* 2023;44(5):509-512. doi: 10.15537/smj.2023.44.5.20220903.
12. Musbahi A, Mahawar K. Hiatal hernia. *Br J Surg.* 2023;110(4):401-402. doi: 10.1093/bjs/znac449.
13. Dunn CP, Patel TA, Bildzikewicz NA, Henning JR, Lipham JC. Which hiatal hernia's need to be fixed? Large, small or none? *Ann Laparosc Endosc Surg.* 2020;5:29 doi: 10.21037/ales.2020.04.02.
14. Kiosov OM. New approaches in the treatment of achalasia cardia and development of methods for relapse prevention. Future of science: innovations and perspectives. *Proceedings of II International Scientific and Practical Conference Stockholm, Sweden.* 23–25 December. 2024:77-79.
15. Torres-Aguilera M, Remes Troche JM. Achalasia and esophageal cancer: risks and links. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:309-316. doi: 10.2147/CEG.S141642.
16. Lee K, Hong SP, Yoo IK, Yeniova AÖ, Hahn JW, et al. Global trends in incidence and prevalence of achalasia, 1925–2021: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2024;12(4):504-515. doi: 10.1002/ueg2.12555.
17. Kharroubi SA, Elbarazi I. Editorial: Health-related quality of life in health care. *Front Public Health.* 2023;11:1123180. doi: 10.3389/fpubh.2023.1123180.
18. Peláez Mata DJ, Del Valle Gómez P, de Agustín Asensio JC. Quality of life in adolescents who underwent congenital diaphragmatic hernia surgical repair. *Cir Pediatr.* 2022;35(3):118-124. doi: 10.54847/cp.2022.03.14.
19. Kvítka DM, Palamarchuk VO, Zemskov SV, Sichinava RM. Introducing of quality of life into practical medicine. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery.* 2021;1:70-75. doi: 10.30978/CEES-2021-1-70 (in Ukrainian).
20. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30725647.
21. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, et al. LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.
22. Measuring Quality of Life. <https://www.who.int/tools/whoqol/whoqol-100>. Accessed: August 27, 2025.
23. Kivelä AJ, Kauppi J, Räsänen J, But A, Sintonen H, et al. Long-Term Health-Related Quality of Life (HRQoL) After Redo-Fundoplication. *World J Surg.* 2021;45(5):1495-1502. doi: 10.1007/s00268-021-05954-3.
24. Kharroubi SA, Elbarazi I. Editorial: Health-related quality of life in health care. *Front Public Health.* 2023;11:1123180. doi: 10.3389/fpubh.2023.1123180.
25. Palenzuela D, Paudel M, Petrusa E, Maltby A, Andrus S, Paranjape C. Patients report significant improvement in quality of life following hiatal hernia repair—despite recurrence. *Surg Endosc.* 2024;38(10):6001-6007. doi: 10.1007/s00464-024-11106-0.
26. Ware JE Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(24):3130-3139. doi: 10.1097/00007632-200012150-00008.
27. Wang S, Barrett E, Hicks MH, et al. Associations between mental health symptoms, trauma, quality of life and coping in adults living in Ukraine: A cross-sectional study a year after the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Res.* 2024;339:116056. doi: 10.1016/j.psychres.2024.116056.
28. Lebid I.G. The predictive significance of physical and mental components of health related quality of life questionnaire SF-36 in adults with congenital heart disease. *Ukrainian J of Cardiovascular Surgery.* 2018;1(30):44-48 (in Ukrainian).

29. Makarova OP, Chervonyi PD. The essence of stress and its effect on the human body in extreme conditions. *Social Psychology. Legal Psychology*. 2023;46:222–226. <https://doi.org/10.32782/2663-5208.2023.46.36> (in Ukrainian).

30. Kucher S, Vorontsova T, Smachilo I, Vereshchagina N, Ganberger I, Horishnyi I. Assessment of quality of life using the SF-36 questionnaire: Analysis of literary data *Journal “Perspectives and Innovations of Science” (Series “Pedagogy”, Series “Psychology”, Series “Medicine”)*. 2024;4(38):1313–1324. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4\(38\)-1313-1324](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1313-1324) (in Ukrainian).

31. Shastry N, Sultana E, Jeffrey M, Collado F, Kibler J, DeLucia C, et al. The impact of post-traumatic stress on quality of life and fatigue in women with Gulf War Illness. *BMC Psychol*. 2022;10(1):42. doi: 10.1186/s40359-022-00752-5.

32. Gifford EJ, Boyle SH, Vahey J, Sims KJ, Efird JT, Chesnut B, et al. Health-Related Quality of Life by Gulf War Illness Case Status. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(8):4425. doi: 10.3390/ijerph19084425.

33. Dubenko A, Morelli R, Cross JH, Hall J, Kharytonov V, Michaelis R, Wiebe S; ILAE Emergency Task Force for Ukraine. Mental health and quality of life of individuals with epilepsy during the war in Ukraine. *Epilepsia*. 2024;65(9):2718–2727. doi: 10.1111/epi.18052.

34. Buchcik J, Kovach V, Adedeji A. Mental health outcomes and quality of life of Ukrainian refugees in Germany. *Health Qual Life Outcomes*. 2023;21(1):23. doi: 10.1186/s12955-023-02101-5.

Отримано/Received 03.08.2025

Рецензовано/Revised 14.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.08.2025 ■

Information about authors

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexbabii7@gmail.com, aleksandr_babii@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Larysa Demeshkina, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>

Borys Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +380 (50) 362-95-95; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Natalia Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Oleksandr Zeleniuk, PhD in Medicine, Senior Researcher, Head of the Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; phone: +380 (66) 704-06-74; <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”. All patients signed an informed consent to participate in this study.

Ethical norms. This article is based on the analysis of the results of my own research and publicly available scientific data published in peer-reviewed journals, clinical guidelines and databases. The study was carried out in accordance with the basic bioethical norms of the World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles of conducting scientific and medical research (2000) with amendments (2008). The conducted study was agreed and approved by the protocol of the Bioethics Commission of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, since this article is part of the scientific and research work carried out in this institution. All patients and healthy individuals (control group) were informed about the purpose and nature of the study, and they gave voluntary informed consent to participate in it.

Authors’ contribution. O.M. Babii — article conception and design, article writing (introduction, aim, methods, results, conclusion, the part of discussion and resume, including trigger factors); L.V. Demeshkina — search and study of scientific literature, article writing (introduction, and resume, excepting trigger factors); B.F. Shevchenko — critical review; N.V. Prolom, O.V. Zeleniuk — recruitment of patients.

O.M. Babii, L.V. Demeshkina, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, O.V. Zeleniuk
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Hiatal hernia, esophageal achalasia: quality of life and trigger factors for development in war conditions

Abstract. Background. The esophagogastric junction has a complex anatomical and functional mechanism whose failure is accompanied by the development of hiatal hernia (HH) or esophageal achalasia (EA) requiring surgical correction. Today, in war-time conditions, assessing the quality of life (QOL) and identifying factors contributing to the development of HH and EA are relevant issues in gastroenterology. The aim of the study: to investigate QOL and the impact of trigger factors on the development of HH and EA in war conditions based on questionnaire data. **Materials and methods.** In the digestive system surgery department, 90 patients were examined between January 2023 and December 2024, of whom 66 were diagnosed with HH and 24 had EA. The control group consisted of 20 healthy individuals. Among the examined patients with HH, there were 49 (74.2 %) men and 17 (25.8 %) women. EA group included 17 (70.8 %) men and 7 (29.2 %) women. The average patients’ age was (47.13 ± 2.81) years. Thirty-nine (43.3 %) patients were military. The general SF-36 questionnaire was used to assess QOL. To study the impact of possible trigger factors on the development of HH and EA, we developed a questionnaire taking into account war factors. **Results.** It was found that QOL is significantly reduced ($p < 0.05$) in patients with HH

and EA, regardless of status (military serviceman or ordinary citizen). Assessment of QOL in the examined patients revealed that the indicators of physical and mental components were lower than those in controls, by 1.6 ($p < 0.05$) times for both groups. In HH, the indicator of the physical component of health was 1.4 ($p < 0.05$) times lower than in EA, and the indicator of the mental component of health was 1.7 ($p < 0.05$) times lower in EA than in HH. When questioned, patients identified possible trigger factors: prolonged and unusually heavy physical exertion (59.1 %) for the development of HH ($\chi^2 = 15.27$; $p < 0.001$) and prolonged stress factor (45.8 %) for the possible development of EA ($\chi^2 = 41.04$; $p = 0.044$). **Conclusions.** According to the assessment of the QOL in the examined patients during wartime conditions, it was found that the indicator of physical health component was lower in HH than in EA, and the indicator of mental health component was lower in EA than in HH. It was determined that in wartime conditions, the trigger factors contributing to the development of HH were prolonged and unusually heavy physical exertion, and EA might be provoked by an unusual, prolonged stress factor.

Keywords: esophageal achalasia; hiatal hernia; quality of life; trigger factors; war conditions

UDC 616-006+616.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.3.2025.689>

Israa S. Abdulameer¹, Ahmed Alshewered², Anwar Sheikha²

¹ Oncology and Nuclear Medicine Center, Al-Imam Al-Sadiq Teaching Hospital, Babylon Health Directorate, Ministry of Health, Babylon, Iraq

² Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health, Misan, Iraq

Pattern of gastric cancer in Iraq

Abstract. Background. Gastric cancer is the fourth most common cancer in the world. In this research project, we tried to touch this important topic and find out where we stand in regard to this cancer with its relatively poor prognosis and lack of response to treatment. The study aimed to determine the gastric cancer pattern, and risk factors in Iraqi population. **Materials and methods.** Of the approachable regions with trustable data collection, we chose two regions: Sulaymaniyah and its renowned Hiwa Cancer Center and Babylon to comprehensively study demography, clinical presentations, prevalence, tumor type, site and stage of the disease, body mass index and adverse past medical history. Socioeconomic status and education level were also taken into consideration. Diet type, saltiness, spiciness and temperature association was critically analyzed. Blood group, family history, smoking habit and alcohol consumption were also recorded. **Results.** A total of 150 patients with gastric cancer were involved in this study. Male to female ratio was 1.3 : 1. The median ages of male and female were 61 and 52 years, respectively. The tumor distribution by anatomical site was as follows: the lesion was distal in 83 (55 %) patients, proximal in 26 (17 %), involved the body and fundus in 16 (11 %), the entire stomach in 12 (8 %). In 13 (9 %) of cases, lesser curve was the site. The commonest histologic subtype was adenocarcinoma of the intestinal type in 69 patients (46 %). Diffuse type was seen in only 43 (29 %) patients, 14 (9 %) had mixed and in 24 (16 %), the histopathology was unclassifiable. Ulcerative lesion was reported in 57 % of cases. Polypoid or fungating lesions were found in 28 % and infiltrative in 15 %. The commonest endoscopic finding was ulcerative type seen in 57 % of patients. Most of the gastric carcinoma cases (44 %) fell in stage IV disease. Among people with stage IV, only 11 have Her-2 status, negative in 10 cases (15.15 %) and positive in only one patient. The commonest site for metastases was in the liver followed by peritoneum. **Conclusions.** Despite its low incidence, some epidemiological features of gastric cancer in Iraq mimic those of the high-risk countries. Adenocarcinoma accounts for the highest number of gastric cancers. Most patients are in their 5 and 6 decades of life. The incidence of gastric carcinoma in patients younger than 50 years is higher than in the Western world. Compared to Western literature, our patients were presenting more with intestinal-type adenocarcinoma and less with diffuse type. Most patients had advanced stages of the disease.

Keywords: gastric cancer; adenocarcinoma; Iraqi Cancer Board; Lauren intestinal type; stomach

Introduction

The term gastric cancer (GC) or gastric carcinoma refers to adenocarcinoma of the stomach that accounts for around 90 % of all stomach malignant tumors. The remainder malignant lesions of the stomach are gastric lymphomas (lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)) and gastric stromal tumors (sarcomas) and carcinoid tumors [1].

GC demonstrates marked geographic variability, both regionally and within countries. The high incidence areas include East Asia (China, Japan, Korea), Western Latin America, and parts of Europe and the Middle East [2]. The lifetime risk of developing gastric cancer is approximately 1 in 112, with a slightly higher risk in men than women [3].

The pattern of cancer in Iraq by primary tumor site is rather different from the pattern in other countries like USA [4]. GC is the ninth cancer in men but not included in the top common cancer in women [5].

Helicobacter pylori (*H.pylori*) are the most common chronic bacterial infection, colonizing about one half of the world, with important roles as pathogen and human microbiome component. The overall decline in gastric cancer incidence over the past 50 years parallels the decrease in prevalence of *H.pylori* infection [2].

A history of dysphagia may indicate the presence of a tumor in the cardia with extension through the gastroesophageal junction. Early satiety is an infrequent symptom of

gastric cancer but is indicative of a diffusely infiltrative tumor that has resulted in loss of distensibility of the gastric wall. Persistent vomiting is consistent with antral carcinoma obstructing the pylorus. Significant gastrointestinal bleeding is uncommon with gastric cancer; however, hematemesis does occur in approximately 10 to 15 % of patients. Ascites, jaundice, or a palpable mass indicates extensive and incurable disease [6]. Widespread metastatic disease may affect any organ, especially the liver (40 %), lung (may be lymphangitic, 40 %), peritoneum (10 %), supraclavicular lymph nodes (Virchow’s node), left axillary lymph nodes (Irish’s node), and umbilicus (Sister Joseph nodule). Sclerotic bone metastases, carcinomatous meningitis, and metastasis to the ovary in women (Krukenberg’s tumor) or rectal shelf in men (Blumer’s shelf) may also occur [7].

Materials and methods

This descriptive study was planned to survey a sample of one hundred fifty eligible patients with stomach cancer, in which the diagnosis was proven endoscopically and histologically and were treated at the Hiwa Hematology Oncology Center in Sulaymaniyah or at the Al-Furat Al-Awsat Center for Oncology in Babylon. The study lasted from December 2023 till July 2024.

Each of the 150 patients was interviewed separately. Patients’ variables included sex, age, ethnicity, residency, blood group, educational level, socioeconomic status, history of smoking, alcohol, type of diet, BMI and the presenting symptoms and their duration. At endoscopy, site of the lesion and its macroscopic type were identified and recorded. Tumor histopathological type, stage of the disease, *Helicobacter pylori*, tumor marker (CA19-9, CEA), Her-2 status, site of metastasis if present, mode of treatment and surgical outcomes were also recorded. History of diabetes mellitus, previous gastric disease and family history of cancer was also recorded. The disease was staged according to the 7 edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Gastric adenocarcinoma was classified into intestinal type, diffuse type and mixed type according to the histological criteria of Lauren. Site of the tumor was defined as proximal; meaning in the upper third of the stomach; middle; indicating in the middle third and distal; meaning in the lower third of stomach.

For the socioeconomic status we depended on the average annual income for a single Iraqi subject according to the ministry of planning and cooperation which defined the income as follows: income less than \$729 as low, between \$729 and 4000 as moderate, between \$4000 and 8,000 as good and income of more than \$8,000 as very good.

Regarding the smoking history we classified our patients to current smokers, ex-smokers and non-smokers.

Current smoker refers to those who respond “Every day” or “Occasionally” to the question “At the present time do you smoke cigarettes every day, occasionally or not at all?”

Ex-smokers were not smoking at the time of the interview, however, answered “Yes” to the question “Have you smoked at least 100 cigarettes in your life?”

Non-smokers were not smoking at the time of the interview and answered “No” to the question “Have you smoked at least 100 cigarettes in your life?”

Dietary type has been defined to be consistent with the definitions used in other national health surveys that collect data on diet.

We classified our patients to those who eat normal diet and those who do not (eating spicy, salty, meaty, pickles).

Normal diet: refers to those who respond “No” or “Occasionally” to the question “Do you eat spicy, salty, pickles, meaty, food yes, occasionally or not at all?”

Not normal diet: refers to those who respond “Yes” to the question: “Do you eat spicy, salty, pickles, meaty, food yes, occasionally or not at all?”

For the body mass index (BMI) we classified the patients to underweight (14–17.9); normal (18–24.9); overweight (25–29.9); obese (30–34.9) and morbid obesity (≥ 35).

All information was recorded on a single study questionnaire. The information was obtained retrospectively from hospital records (including pathology and operative reports) of patients. The data were analyzed for descriptive statistics using SPSS software. A series of comparisons undertaken to reveal possible statistically significant relations between those variables. Probability of less than $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Total number of patients included in this study was 150. The number of patients in the < 50 years age group and ≥ 50 years age group were 44 (29.3 %) and 106 (70.7 %). The ages of the youngest and the oldest patients were 18 years and 96 years respectively. The peak incidence was in the 61–70 years age group.

Males were found to be more commonly affected ($n = 86$) than females ($n = 64$). Male to female ratio was 1.3 : 1. The mean age of males at diagnosis was greater than females.

Table 1 — Socio-demographic characteristics

Variable		No.	%
Gender	Male	86	57.3
	Female	64	42.7
Residence	Urban	60	40.0
	Rural	90	60.0
Ethnicity	Kurdish	98	65.3
	Arabic	52	34.7
Education	Illiterate	86	57.3
	Primary	26	17.3
	Secondary	26	17.3
	Graduated	12	8.0
Blood group	Unknown	21	14.0
	O	46	30.7
	A	62	41.3
	B	15	10.0
	AB	6	4.0
Socio-economic class	Low	74	49.3
	Middle	62	41.3
	High	14	9.3

In our study 98 (65 %) patients were Kurds and 52 (35 %) were Arabs. Ninety patients (60 %) were from rural areas. The level of education in our study was relatively low: 86 (57 %) were illiterate; only 12 (8 %) were graduates and 74 (49 %) patients were from lower socioeconomic group. Regarding the blood group, 62 patients (41.3 %) were blood group A; 15 (10 %) group B; 6 (4 %) group AB and 46 (30.7 %) were group O. Blood group was not available in 21 (14 %) patients. Details are shown in Table 1.

The tumor distribution by their anatomical sites, the lesion was distal in 83 (55 %), proximal in 26 (17 %), involved the body and fundus in 16 (11 %) and 12 (8 %) involved the entire stomach. In 13 (9 %) of cases, lesser curve was the site.

Table 2 — Risk factors

Variable		No.	%
Smoking	Non-smoker	90	60.0
	Ex-smoker	31	20.7
	Smoker	29	19.3
Alcohol consumption	Not alcoholic	144	96.0
	History of alcohol drinking	6	4.0
Type of diet	Normal	110	73.3
	Salty	13	8.7
	Pickles	4	2.7
	Spicy	4	2.7
	Tea, coffee	4	2.7
	Meaty	7	4.7
	Salty, pickle	3	2.0
	Salty, spicy	2	1.3
	Salty, meaty	3	2.0
H.pylori	Unknown	74	49.3
	Negative	28	18.7
	Positive	48	32.0
DM	Not diabetic	114	76.0
	Diabetic	36	24.0
History of gastric disease	No	130	86.7
	Yes	20	13.3
Family history	No	115	76.7
	First-degree relative	15	10.0
	Non-stomach cancer in the first-degree relative	12	8.0
	Second-degree relative	2	1.3
	Non-stomach cancer in the second-degree relative	6	4.0
BMI	14–17.9 (underweight)	9	6.0
	18–24.9 (normal)	99	66.0
	25–29.9 (overweight)	28	18.7
	30–34.9 (obese)	12	8.0
	≥ 35 (morbid obesity)	2	1.3

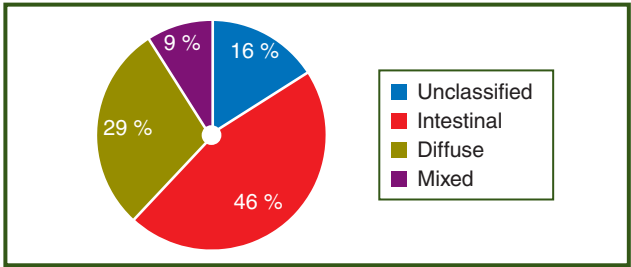


Figure 1 — Histopathological types of gastric tumors

The commonest histologic subtype, irrespective of sex and age, was adenocarcinoma of the intestinal type in 69 patients (46 %). Diffuse type was seen in only 43 (29 %) patients; 14 (9 %) were mixed and in 24 (16 %) the histopathology was unclassifiable (Fig. 1). Ulcerative lesion was reported in 57 % of cases. Polypoid or fungating lesions found in 28 % and infiltrative found in 15 %.

The most common presentations were abdominal pain (70 %) followed by weight loss (56 %) and nausea and vomiting (52.3 %). Four percent of our patients gave a history of alcohol consumption; 19.3 % were current smokers and 20.7 % were previous smokers. Hundred ten patients (73.3 %) were eating normal diet, only 13.3 % had history of gastric disease, 66 % of the patients have normal body mass index and only 24 % were diabetic. Of the 150 patients, 35 (23.3 %) had a family history of cancer in their first- or second-degree relatives; of them 17 (11.3 %) had a family history of GC (Table 2).

Only 29 (19.3 %) patients were current smokers and 31 (20.7 %) were previous smokers but there was a significant association between history of smoking and gender as shown in Table 3.

Table 3 — Smoking history and gender

Smoking	Gender		P
	Male	Female	
Non-smoker	38	52	0.00003
Ex-smoker	25	6	
Smoker	23	6	

Only 76 (50.7 %) patients have been tested for *H.pylori* but the result was significantly associated with histopathological type (Fig. 2).

Twenty patients (13.3 %) had history of gastric disease but this is significantly associated with site of tumor as shown in Table 4.

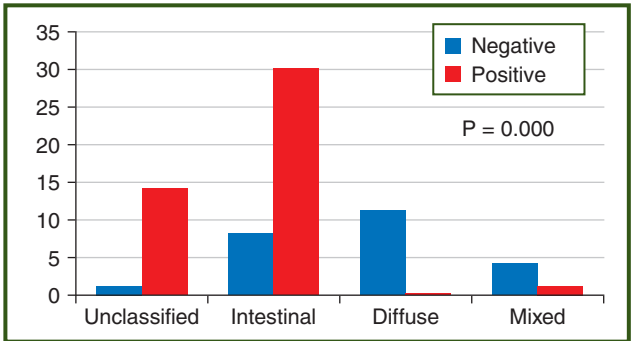


Figure 2 — H.pylori status and histopathological type

Table 4 — History of gastric disease and site of tumor

Site of the lesion	History of gastric disease		P
	Yes	No	
Proximal	10	16	0.000
Body	4	25	
Distal	0	83	
Diffuse	6	6	

Table 5 — Blood group and the endoscopic findings

Type of the lesion	Blood group				P
	A	B	AB	O	
Polypoid (fungating)	15	6	1	13	0.24
Ulcerative	32	9	5	26	
Infiltrative	15	0	0	7	

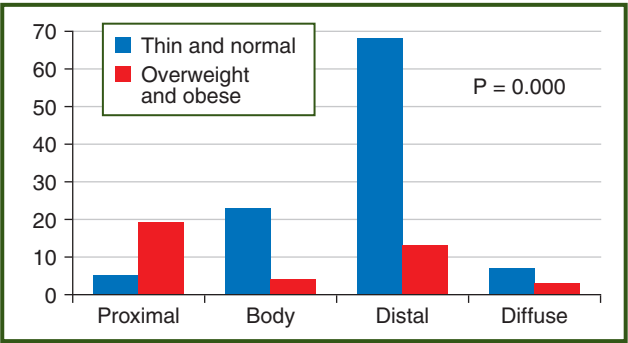


Figure 3 — Site of lesion depending on BMI

Table 6 — Nature of tumor

Variable		No.	%
Stage	Unstaged	10	6.7
	I	13	8.7
	II	29	19.3
	III	32	21.3
	IV	66	44.0
Metastasis	Ascites, peritoneum	13	19.70
	Para-aortic LN	9	13.64
	Liver	25	37.88
	Lung	3	4.55
	Ovaries	9	13.64
	Cervical LN	4	6.06
	Bone	3	4.55
Her-2 status	Unknown	55	83.33
	Negative	10	15.15
	Positive	1	1.52

Table 7 — Tumor markers status

Tumor markers	Variable	No.	%
CEA	Normal	43	42.2
	High	59	57.8
CA19-9	Normal	67	75.3
	High	22	24.7

The relationship between patients' blood group and the type of tumor seen through endoscopy but the result was not significant ($P = 0.24$) as shown in Table 5.

Among our patients 18.7 % of them were overweight and 9.3 % were obese and this was significant in relation to the site of lesion as shown in Fig. 3.

Most of the gastric carcinoma cases (44 %) fell in stage IV disease. Among the patients with stage IV only 11 patients have Her-2 status and its negative in 10 patients (15.15 %) and positive in only one patient. The commonest site for metastases was in the liver followed by peritoneum as shown in Table 6.

Tumor markers were normal in most of our patients; CEA was elevated only in 57 % of the patients, while CA 19-9 was elevated in 24 % only as shown in Table 7.

Curative surgery could be performed in only 63 patients (42 %), adjuvant CCRT was performed in 21.3 % of patients, 32 % of patients received adjuvant chemotherapy while 53 % received it as palliative therapy and only 6 % received perioperative chemotherapy (Table 8).

Table 8 — Mode of treatment

Variable		No.	%
Type of surgery	Not done	77	51.3
	Total	20	13.3
	Partial	43	28.7
	Palliative	9	6.0
	Prepare	1	0.7
Chemotherapy	No	13	8.7
	Adjuvant	48	32.0
	Palliative	80	53.3
	Perioperative	9	6.0
Radiotherapy	No	105	70.0
	CCRT	32	21.3
	Palliative	13	8.7
Number of LN removed	Adequate	18	28.6
	Inadequate	45	71.4

Discussion

Worldwide, gastric cancer is the fourth most common cancer in men and the fifth commonest cancer in women [8].

Gastric cancer rate varies from country to country and from region to region. For example, in the Middle East despite the geographical proximity of different countries, gastric cancer rate varies from very low in Iraq and Egypt to intermediate in Israel and Turkey to high in Iran. Gastric cancer occurs nearly 7 times more frequently in Iran than in Iraq [9]. The epidemiologic features of GC have been extensively studied in Japan and the Western world [10–13]. However, only a few reports from the less developed countries have been published [14–16]. Moreover, there is an absence of good epidemiologic information about GC from the Middle Eastern countries like Iraq.

The main aim of this study was to know the common clinical presentation, site distribution, endoscopic appearance and histological types of gastric carcinoma in our locality that could be utilized in formulating surveillance and management strategies for this important cancer.

According to the data from the GLOBOCAN 2012, if we make a comparison between Iraqi cancer registry and two neighboring, two non-neighboring and two with high incidence countries in relation to gastric cancer in both male and female; we will see the similarity between Iraq and the two Arabian neighboring country and a significant difference from the other countries [5, 8].

Worldwide gastric cancer has a predilection for elderly patients, and it is more common in men. Male to female ratio in some published series such as American Gastroenterological Association is 2 : 1 but in our study the ratio was 1.3 : 1 and it is nearly the ratio found by Saleh in Jordan [2, 17]. GC is seen mostly after the age of 50 years [18]; same was the case with our study in which majority of the patients were in the older age group; 106 (70.6 %) patients were older than 50 years. This is also in accordance with other studies done in Iraq by Hermiz and outside the country, Eskandar H. et al. [19, 20].

In the United States, most cases occur between the ages of 65 and 74 years, with a median age of 70 for males and 74 for females and in our study the peak incidence was in the 61–70 years age group (24.6 %) followed by 51–60 age group (24 %) with median age of 61 and 52 years for male and female respectively and this is comparable to study done in Iran [20, 21]. Of note, 22 (14.6 %) of our patients were diagnosed below the age of 40 years; that means young patients presenting with signs and symptoms suggestive for gastric carcinoma and associated with alarm features should be screened as early as possible so that they can be diagnosed and treated on time.

The symptoms of GC are non-specific and vague. Prompt early diagnosis is mandatory because symptomatic patients experiencing epigastric pain, discomfort and definitive symptoms such as weight loss, obstructive symptoms or features of metastases could be beyond radical curative surgical resection. One reason that the overall survival rate is poor in the United States is the fact that most stomach cancers are diagnosed at an advanced rather than an early stage. The stage of the cancer has a major effect on a patient's prognosis [22]. The only method that is likely to improve the survival rates is early detection of GC. Our patients tended to present late as evidenced by the fact that there was a long interval between the onset of symptoms and presentation. There was an average of 6-months delay between the initial symptoms and the definitive diagnosis.

This is not due to the insufficient current endoscopic services, but due to the fact that many people in our area who have dyspeptic symptoms visit non-specialist physicians who either prescribe medications for long term treatment or use drugs in order to ameliorate the pain. Subsequently, some of these patients whose cause of dyspepsia is cancer present with late-stage GC or one of its complications. In addition, elderly people usually fail to make use of the available medical services. However, general practi-

tioners should be more liberal in referring patients for endoscopy and resist the temptation to treat dyspeptic patients with anti-ulcer therapy without endoscopy, especially in elderly people and in patients with alarming signs. Open access endoscopy, greater efforts in patients' education and improvement of the diagnostic technical skills may improve the early detection of GC.

In our study, the common presentations, irrespective of age and sex, were dyspeptic abdominal pain (70 %) followed by weight loss (56 %) and nausea and vomiting (52.3 %). This result was similar to study done in Iran [23].

Incidence by tumor sub-site also varies widely based on geographic location, race, and socio-economic status. Distal gastric cancer predominates in developing countries, among blacks, and in lower socio-economic groups, whereas proximal tumors are more common in developed countries, among whites, and in higher socio-economic classes. Diverging trends in the incidence of gastric cancer by tumor location suggest that they may represent two diseases with different etiologies. The main risk factors for distal gastric cancer include *Helicobacter pylori* infection and dietary factors, whereas gastroesophageal reflux disease and obesity play important roles in the development of proximal stomach cancer [24].

A strong association with socio-economic status (SES) has been frequently observed, with individuals of lower SES having higher risk. SES is, of course, not a causal factor, but is a surrogate for many other factors, including sanitary and dietary conditions. As reported in other studies done in developing countries [25]. In this study half of the patients had low socioeconomic status.

In Asian countries distal gastric cancer is the most common site. In our series the commonest site was antrum (50.66 %) and it is similar to another study done in Baghdad by Hermiz and to that done by Halder from India [18–20].

Gastric cancer can be divided into three histological types: intestinal, diffuse and mixed type. We found that the commonest histological type, irrespective of sex and age, was intestinal type in 69 patients (46 %); diffuse type was seen in only 43 patients (29 %); 14 patients (9 %) were mixed type and in 24 patients (16 %) the histopathology was unclassifiable. This is comparable to some other reports [14, 18, 20]. Intestinal type occurs more commonly in the distal part while diffuse type cancers occur in the proximal stomach where increased incidence has been observed worldwide [26].

Intestinal-type gastric adenocarcinoma likely begins with an *H.pylori* infection (a Gram-negative bacterial pathogen that selectively colonizes the gastric epithelium in approximately 50 % of the world's population) that leads to multistep progression. More than 40 to 50 % of distal gastric adenocarcinomas are associated with *H.pylori* infection, while diffuse-type gastric adenocarcinoma results from defective intracellular adhesion molecules, which is the consequence of loss of E-cadherin protein expression [27, 28].

The prevalence of *H.pylori* in intestinal-type gastric cancer far exceeded the prevalence of *H.pylori* in diffuse disease [29]. Retrospective studies of the risk of stomach

cancer in relation to *H. pylori* infection underestimate the true risk, due to loss of infection with onset of cancer. *H. pylori* does not colonize areas of cancer, intestinal metaplasia, or atrophy, and there is evidence that with the development of advanced gastric disease the organism can be lost from the stomach [30].

In our study only 76 (50.7 %) patients have been tested for *H. pylori* but the result was significantly associated with intestinal type histopathology.

Regarding the macroscopical findings through the endoscope we found that the most common type of lesion was ulcerative in 57 % of cases followed by polypoid/fungating in 28 % and infiltrative in 15 % of patients. This result was comparable to the findings by other authors [14].

It is written that individuals with blood group A may have a greater risk of gastric carcinoma than individuals with other blood groups. The risk appears to be for the infiltrative type of gastric carcinoma rather than the exophytic type. In our study we found out that 62 patients (41.3 %) were blood group A. Since blood group A people are 40 % of our population, this association did not come to statistical significance [21].

It is mentioned that smoking can cause stomach cancer and accounted for more than a fifth of stomach cancers in the UK in 2010. Men have a higher smoking-related risk than women. In our study only 29 (19.3 %) patients were current smokers and 31 (20.7 %) were previous smoker but there was a significant association between history of smoking and male gender [30].

The evidence for an effect of alcohol on stomach cancer risk is limited. However, while moderate alcohol has not been shown to increase stomach cancer risk, heavy alcohol consumption may increase risk [30]. In our study only 4 % of our patients gave a history of alcohol consumption and it is comparable to the result of others [23].

It is well known that the environmental risk factors for GC are dietary in origin. High-salt diets seem to increase the risk, which may help to explain why the incidence of stomach cancer is declining at a slower rate in Japan (where salt consumption is high). Refrigeration eliminates the need to use salt as a preservative, and this could be partly responsible for the declining stomach cancer rate in the West [31].

In Iraq fresh vegetables, fruits, starch natural unprocessed wheat products were the major constituents of traditional Iraqi food. However, during the last decades Iraq, like other Arabian countries, has experienced a rapid change in the diet habit with dominant of animal proteins, canned food, hot spices and fermented food. These types of food have been implicated as risk factors for GC in many studies. In our study 73.3 % of our patients were eating normal diet.

Family members of a patient with gastric cancer have a twofold to threefold higher risk of stomach cancer than the general population [21]. Of the 150 patients, 35 (23.3 %) had a family history of cancer in their first- or second-degree relatives; of them 17 (11.3 %) had a family history of GC. This result was comparable to other study done in Iran [23].

Diabetes mellitus has been associated with an increased risk of gastric cancer by 77 % in patients from East Asia; however, no relationship has been identified

for Western patients. Gastric cancer risk is increased to a greater extent among diabetic women than diabetic men [21]. In our study only 24 % of our patients were diabetic but it was significantly associated with female gender ($P = 0.0002$).

High BMI increase the risk of cancers in the cardia, with a 20–68 % risk increase shown for being overweight or obese. There is substantial variation between the results of the individual studies included in these analyses. Overweight/obesity does not increase risk of non-cardia stomach cancer [30].

A history of reflux symptoms or excess acid increases risk of cardia cancers with a more than doubling of risk shown for individuals with these conditions for 16 years or longer. However not all studies show an association [30]. Only 20 patients (13.3 %) of our patients have history of gastric disease but it was significantly associated with proximal site of tumor ($P = 0.000$).

In UK only about 1 in 100 (1 %) cases of stomach cancer are stage I. Six out of every 100 (6 %) stomach cancers are stage II at the time of diagnosis. Stage III stomach cancers are slightly more common, about 1 in 7 people (14 %) are stage III at diagnosis. Unfortunately, about 8 out of 10 (80 %) people diagnosed with stomach cancer are stage IV, meaning the cancer has already spread when they are diagnosed [30].

In our study most of the gastric carcinoma cases 66 (44 %) patients fall in stage IV disease. Thirty-two (21.3 %) were stage III, 29 (19.3 %) stage II and 13 (8.7 %) patients were diagnosed in stage I.

Curative surgery could be performed in only 63 patients (42 %) of our patients which is exactly similar to results from India and Jordan [18, 32].

It is written that analysis of Her-2 status by immunohistochemistry and in situ hybridization techniques, using different scoring methods or assays, suggested that Her-2 is overexpressed in ~ 7–34 % of gastric tumors [33–35]. In our study only 11 patients with stage IV cancer had known Her-2 status and it was negative in 10 patients (91 %) and positive in only one patient (9 %).

Widespread metastatic disease from gastric cancer may affect any organ, especially the liver (40 %), lung (may be lymphangitic, 40 %), peritoneum (10 %), supraclavicular lymph nodes (Virchow's node), left axillary lymph nodes (Irish's node), and umbilicus (Sister Joseph nodule). Sclerotic bone metastases, carcinomatous meningitis, and metastasis to the ovary in women (Krukenberg's tumor) or rectal shelf in men (Blumer's shelf) may also occur [7]. In this study the commonest site for metastases was in the liver followed by peritoneum. This differs from the result from other study done in Jordan and in Iran [17, 36].

Several studies conducted by authors in Iraq discussed epidemiology of other cancer types like breast, colon, rectum, and sarcoma [37–44] rather than gastric tumor.

Specific actions to reduce gastric cancer rate include eradicating *Helicobacter pylori* infection, modify dietary habits, avoid smoking and alcohol consumption, maintain a good body weight, regular screening and surveillance (high-risk group), and avoid unnecessary usage of NSAIDs.

Conclusions

Published data regarding gastric cancer in Iraq is scarce, unrepresentative and even dubious. Our Iraqi Cancer Registry is still at its infancy because of the repeated wars that incapacitated Iraq from all angles. This effort is to patch that wound and give more representative and correct information about this particular cancer. Multiple efforts of this kind would hopefully pave the way and act as the building blocks for more national data. Despite its low incidence, some epidemiological features of gastric cancer in Iraq mimic those of the high-risk countries. Adenocarcinoma accounts for the highest number of gastric cancers in our study. Most of our patients were in their 5 and 6 decades of life with mild male predominance. The incidence of gastric carcinoma in patients younger than 50 years was more common than in the Western world; so were distal stomach lesions. Compared to the western literature, our patients were presenting more with intestinal type adenocarcinoma and less with diffuse type. Most patients in our study were in the advanced stages of the disease culminating in a poorer survival. Prompt early diagnosis is mandatory because symptomatic patients could be beyond radical curative surgical resection. The overall survival rate is poor, the fact that most stomach cancers are diagnosed at an advanced rather than an early stage. The only method that is likely to improve the survival rates is early detection of GC.

We strongly feel that a Pan Iraqi tumor registry and empowerment of the Iraqi Cancer Board through parallel actions in all the Iraqi cities should become our ultimate goal to solve the problem of cancer in our country and Kurdistan. Proper epidemiological studies, correct cancer registry, availability of modern medicine and establishment of integrated multispecialty cancer centers are the pillars upon which we could count on to achieve our goals.

Ethical approval. The Medical Ethical Committee of The Oncology and Nuclear Medicine Center approved this study (No. 332 on 12/2/2023). Participant consent was waived by the committee since only patient files were reviewed.

References

1. Roukos DH, Agnantis NJ, Fatouros M, Kappas AM. Gastric cancer: introduction, pathology, epidemiology. *Gastric Breast Cancer*. 2002;1(1):1-3. Available from: <https://www.scrip.org/reference/referencespapers?referenceid=1538092>.
2. Morgan D. The changing epidemiology of gastric cancer. *American Gastroenterological Association*. 2012. Available from: <http://www.gastro.org/journals-publications/aga-perspectives/october-november-2012/the-changing-epidemiology-of-gastric-cancer>.
3. Gastric (stomach) cancer. *No Stomach for Cancer*. 2012. Available from: <http://www.nostomachforcancer.org/gastric-cancer>.
4. Al Hasnawi SM, Al Mosawi AJ, Khzaie AA, Unan OF, Fadhil HM, Sami S. Cancer in Iraq: distribution by primary tumor site. *New Iraqi J Med*. 2009;5:5-8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/268687758_Cancer_in_Iraq_Distribution_by_primary_tumor_site.
5. Iraqi Cancer Board. Results of the Iraqi Cancer Registry 2010. Baghdad: Iraqi Cancer Registry Center, Ministry of Health; 2012. Available from: <https://moh.gov.iq/upload/163cancer%20registry%202010.pdf>.
6. Pisters PW, Kelsen DP, Tepper JE. Cancer of the stomach. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
7. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, ed. *Manual of clinical oncology*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. doi: 10.1002/ijc.29210.
9. Hussein NR. *Helicobacter pylori* and gastric cancer in the Middle East: a new enigma? *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 14;16(26):3226-3234. doi: 10.3748/wjg.v16.i26.3226.
10. Wu H, Rusiecki JA, Zhu K, Potter J, Devesa SS. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):1945-1952. doi: 10.1158/1055-9965.epi-09-0250.
11. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005;81:419-424. doi: 10.1136/pgmj.2004.029330.
12. Paika DC, Saborioa DV, Oropezaa R, Freeman HP. The epidemiological enigma of gastric cancer rates in the US: was grandmother's sausage the cause? *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):181-182. doi: 10.1093/ije/30.1.181.
13. Forman D, Pisani P. Gastric cancer in Japan — honing treatment, seeking causes. *N Engl J Med*. 2008;359(5):448-451. doi: 10.1056/nejmp0804354.
14. Kabir MA, Barua R, Masud H, Ahmed DS, Karim E, et al. Clinical presentation, histological findings and prevalence of *Helicobacter pylori* in patients of gastric carcinoma. *FMJ*. 2011;6(2):78-81. doi: 10.3329/fmj.v6i2.9205.
15. Asombang AW, Rahman R, Ibdah JA. Gastric cancer in Africa: current management and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 14;20(14):3875-3879. doi: 10.3748/wjg.v20.i14.3875.
16. Qurieshi MA, Masoodi MA, Kadla SA, Ahmad SZ, Gangadharan P. Gastric cancer in Kashmir. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12:303-307. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21517276/>.
17. Abbasi SY, Taani HE, Saad A, Badheeb A, Addasi A. Advanced gastric cancer in Jordan from 2004 to 2008: a study of epidemiology and outcomes. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4(4):122-127. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3283110/>.
18. Halder SK, Bhattacharjee PK, Bhar P, Bhattacharya P, Pachauri A, et al. Demographic and clinico-pathological profile of carcinoma stomach in a tertiary referral centre of Eastern India. *Al Ameen J Med Sci*. 2012;5(4):398-402. Available from: <https://doaj.org/article/a4475e23b5fc4bdeb286a4e8aed57a01>.
19. Hermiz RS, Hussain AG, Qasim BJ. Immunohistochemical expression of p53 in gastric carcinoma (a clinicopathological study). *Iraqi J Med Sci*. 2008;6(2):77-89. Available from: [https://www.colmed-alnahrain.edu.iq/iraqijms/Iraqi%20JMS%20-%20Volume%206%20\(2\)%202008/HTML/files/assets/downloads/page0083.pdf](https://www.colmed-alnahrain.edu.iq/iraqijms/Iraqi%20JMS%20-%20Volume%206%20(2)%202008/HTML/files/assets/downloads/page0083.pdf).
20. Eskandar H, Mohammad SS, Rahim M, Jalal H, Mehrdad A, Rajabi T. Clinical profile of gastric cancer in Khuzestan, southwest of Iran. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4832-4835. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4832.
21. Misleh JG, Santoro P, Strasser JF, Bennett JJ. Multidisciplinary management of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013 Apr;22(2):247-264. doi: 10.1016/j.soc.2012.12.013.

22. American Cancer Society. Stomach cancer. Revised 2014 May 27. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/stomachcancer/detailedguide/stomach-cancer-survival-rates>.
23. Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Fatemi SR, Ghiasi S, Pourhoseingholi MA, Zali MR. Clinicopathological features of gastric cancer: a study based on cancer registry data. *IJCP*. 2009;2:67-70. Available from: <https://brieflands.com/articles/ijcm-80529>.
24. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 21;12(3):354-362. doi: 10.3748/wjg.v12.i3.354.
25. Van Loon AJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Socio-economic status and stomach cancer incidence in men: results from the Netherlands Cohort Study. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Mar;52(3):166-171. doi: 10.1136/jech.52.3.166.
26. Chan EE, George TJ. Gastric cancers. In: Abraham J, Gulley J, Allegra C, eds. *The Bethesda handbook of clinical oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. Available from: <https://jasulib.org/kg/wp-content/uploads/2022/10/1.-The-Bethesda-Handbook-of-Clinical-Oncology-PDFDrive-1-1.pdf>.
27. Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA, eds. *The MD Anderson manual of medical oncology*. 2nd ed. Texas: McGraw-Hill; 2011. Available from: <https://mli.ochsner.org/eBooks/The%20MD%20Anderson%20Manual%20of%20Medical%20Oncology%203e.pdf>.
28. Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Oct;23(4):713-739. doi: 10.1128/cmr.00011-10.
29. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst*. 1991 May 1;83(9):640-643. doi: 10.1093/jnci/83.9.640.
30. Stomach cancer incidence statistics. Cancer Research UK. 2014 Apr 30. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/stomach/incidence/uk-stomach-cancer-incidence-statistics>.
31. Better Health Channel. Stomach cancer — some possible causes. State of Victoria. 2013. Available from: www.betterhealth.vic.gov.au.
32. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Heis HA, Shatnawi NJ, Matalka II, et al. Gastric malignancies in Northern Jordan with special emphasis on descriptive epidemiology. *World J Gastroenterol*. 2004 Aug 1;10(15):2174-2178. doi: 10.3748/wjg.v10.i15.2174.
33. Rüschhoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012;25:637-650. doi: 10.1038/modpathol.2011.198.
34. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci*. 2006;51(8):1371-1379. doi: 10.1007/s10620-005-9057-1.
35. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommila S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIα gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*. 2005 Feb;16(2):273-278. doi: 10.1093/annonc/mdi064.
36. Mehrabani D, Hosseini SV, Rezaianzadeh A, Amini M, Mehrabani G, Tarrahi MJ. Prevalence of stomach cancer in Shiraz, Southern Iran. *J Res Med Sci*. 2013 Apr;18(4):335-337. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3793381/>.
37. Alshewered AS, Al-Naqqash MA. Rectal cancer and chemoradiation in Iraq: systematic review and meta-analysis. *J Coloproctol*. 2019;39(4):309-318. doi: 10.1016/j.jcol.2019.06.003.
38. Lazim QJ, Al-Bdaer EK, Mohammed HH, Almirtah DS, Alshewered AS. Diagnosis of Merkel cell carcinoma at chronic venous ulcer: case report. *Onkol Radioter*. 2020;14(2):1-4. Available from: https://www.researchgate.net/publication/341651463_Diagnosis_of_merkel_cell_carcinoma_at_chronic_venous_ulcer_case_report.
39. Alwan AF, Al-Naqqash MA, Al-Nuami HSA, Al-shewered AS, Al-Nuami D. Assessment of dose-volume histogram statistics using three-dimensional conformal techniques in breast cancer adjuvant radiotherapy treatment. *Precis Radiat Oncol*. 2022;6(3):225-233. doi: 10.1002/pro6.1172.
40. Al-Rawi SAI, Abouelenein H, Nagdy ME, Khalil MM, Alshewered AS. Assessment of dose gradient index variation during simultaneously integrated boost intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer patients. *Precis Radiat Oncol*. 2022;6(3):216-224. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pro6.1166>.
41. Alashoor MF, Al-Maliki HSK, Al-Khalidy KFA, Alshewered AS. Glioblastoma multiform prognosis beyond craniotomy and chemo irradiation. *Onkol Radioter*. 2022;16(2):38-41. Available from: https://www.researchgate.net/publication/359441916_Glioblastoma_multiform_prognosis_beyond_craniotomy_and_chemo_irradiation.
42. Alrubai MAM, Al-Naqqash MA, Alshewered AS. Epidemiological and prognostic single center study of anal carcinoma. *J Coloproctol*. 2020;40(3):202-208. doi: 10.1016/j.jcol.2020.01.003.
43. Alrubai AMM, Al-Jassani HMA, Alsaymaree SMR, Alshewered AS. Dermatological sequel of adjuvant breast cancer radiotherapy in Iraqi women. *Onkol Radioter*. 2020;14(6):1-7. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Ahmed-Alshewered/publication/346036773_Dermatological_sequel_of_adjuvant_breast_cancer_radiotherapy_in_Iraqi_women/links/5ff83867299bf140887e0a4f/Dermatological-sequel-of-adjuvant-breast-cancer-radiotherapy-in-Iraqi-women.pdf.
44. Alshewered A, Kadhim SA. Evaluation of colon cancer incidence rates for the years 2016–2021, Najaf/Iraq: a study of risk assessment. *Surg Gastroenterol Oncol*. 2024;28:s19-s23. doi: 10.21614/sgo-636.

Received 17.07.2025

Revised 20.08.2025

Accepted 27.08.2025

Information about authors

Israa S. Abdulameer, MD, PhD, Lecturer, Oncology and Nuclear Medicine Center, Al-Imam Al-Sadiq Teaching Hospital, Babylon Health Directorate, Ministry of Health, Babylon, Iraq; e-mail: medicalresearch100@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-6551-4035>

Ahmed Alshewered, MD, Radiation Oncologist, Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health, Misan, Iraq; e-mail: Ahmedsalihdr2008@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-0170-1744>

Anwar Sheikhha, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncology, Anwar Sheikhha Medical City, Sulaymaniyah, Iraq; e-mail: ayam.mohammad@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3748-681X>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Israa S. Abdulameer, Anwar Sheikhha — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, original draft, review and editing; Ahmed Alshewered — conceptualization, data curation, investigation, methodology, project administration, resources, software, visualization, original draft, review and editing.

Israa S. Abdulameer¹, Ahmed Alshewered², Anwar Sheikh²

¹ Oncology and Nuclear Medicine Center, Al-Imam Al-Sadiq Teaching Hospital, Babylon Health Directorate, Ministry of Health, Babylon, Iraq

² Misan Radiation Oncology Center, Misan Health Directorate, Ministry of Health, Misan, Iraq

Особливості раку шлунка в Іраку

Резюме Актуальність. Рак шлунка є четвертим за поширеністю типом раку у світі. У цьому дослідженні зроблено спробу торкнутися цієї важливої проблеми та з'ясувати її стан в Іраку, зважаючи на відносно несприятливий прогноз захворювання та низьку відповідь на лікування. **Мета:** визначити особливості перебігу раку шлунка та фактори ризику в іракській популяції. **Матеріали та методи.** Серед доступних регіонів із надійним збором даних ми обрали два (Сулейманія з відомим онкологічним центром Хіва та Вавилон) для всебічного вивчення демографії, клінічних проявів, поширеності, типу пухлини, локалізації та стадії захворювання, індексу маси тіла й несприятливого анамнезу хвороби. Також враховували соціально-економічний статус і рівень освіти. Критично аналізували тип харчування, вживання солоні, гострої їжі й температуру страв. Фіксували дані щодо групи крові, сімейного анамнезу, статусу куріння та вживання алкоголю. **Результати.** У дослідження залучено 150 пацієнтів із раком шлунка. Співвідношення чоловіків та жінок дорівнювало 1,3 : 1. Медіана віку пацієнтів чоловічої та жіночої статі становила відповідно 61 та 52 роки. Розподіл пухлин за анатомічною локалізацією наступний: дистальний відділ — 83 (55 %) пацієнти, проксимальний — 26 (17 %), тіло та дно шлунка — 16 (11 %), ураження всього шлунка — 12 (8 %).

У 13 (9 %) випадках пухлина була в ділянці малої кривизни. Найпоширенішим гістологічним підтипом є аденокарцинома кишкового типу — 69 пацієнтів (46 %). Дифузний тип виявлено в 43 (29 %) осіб, у 14 (9 %) — змішаний, а у 24 (16 %) гістопатологічні зміни були неklasифіковані. Виразкову форму діагностовано в 57 % випадків, поліпоподібні або грибоподібні ураження — у 28 %, інфільтративні — у 15 %. Найпоширенішою ендоскопічною знахідкою є виразковий тип (57 % пацієнтів). У більшості випадків рак шлунка (44 %) був IV стадії. Серед осіб із IV стадією лише 11 мали статус Нег-2: негативний — у 10 випадках (15,15 %) та позитивний — в одному. Найчастішим місцем метастазування була печінка, далі — очеревина. **Висновки.** Попри низьку поширеність, деякі епідеміологічні характеристики раку шлунка в Іраку нагадують такі в країнах високого ризику. Найбільша кількість випадків раку шлунка припадає на аденокарциному. Більшості пацієнтів 40–60 років. Захворюваність на рак шлунка в осіб молодше 50 років вища, ніж у західному світі. Порівняно із західною літературою пацієнти в Іраку частіше мали аденокарциному кишкового типу та рідше — дифузний тип. У більшості випадків зафіксовано пізні стадії захворювання. **Ключові слова:** рак шлунка; аденокарцинома; Іракська рада з питань раку; кишковий тип за класифікацією Лорена; шлунок

УДК 616.329-002+616-056.52

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.3.2025.690>

Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Шевцова О.М., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Гіперлептинемія у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та ожиріння: підходи до оцінки та профілактики лептинорезистентності

Резюме. Актуальність. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та ожиріння залишаються найбільш поширеною коморбідною патологією, яка суттєво впливає на погіршення якості життя пацієнтів. Багато досліджень проведено для визначення факторів, що сприяють розвитку цих захворювань, проте найбільш дискусійним залишається питання ролі лептину. На сьогодні немає чітких критеріїв для ефективної оцінки чутливості до лептину в клінічних умовах, хоча окремі дослідники вважають гіперлептинемію ключовим маркером лептинорезистентності. **Мета:** обґрунтувати підходи до оцінки та профілактики лептинорезистентності у пацієнтів із ГЕРХ та ожирінням. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 чоловіків, хворих на ГЕРХ та ожиріння, які були розподілені на три групи залежно від рівня лептину. Усім хворим в сироватці крові визначали рівні фактора некрозу пухлини альфа, інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), лептину, інсуліну, вміст загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності, а також розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності та коефіцієнт інсулінорезистентності (НОМА-ІР). Для оцінки тривожного синдрому та виснаженості організму застосовували Precise-діагностику на кардіографі CONTEST 8000GW. Аналіз складу тіла проводили з використанням вагів-аналізаторів TANITA MC-780MA (Японія). **Результати.** У 38,2 % хворих з гіперлептинемією діагностований тривожний синдром, у 52,9 % — виснаженість організму, у 44,1 % — порушення сну, у 64,7 % — небезпечну кількість вісцерального жиру. Виявлено прямі кореляційні зв'язки лептину з гіперінсулініемією ($r = 0,316$; $p = 0,015$), інсулінорезистентністю ($r = 0,302$; $p = 0,020$), збільшенням рівня ТГ ($r = 0,414$; $p = 0,003$), ЛПДНЩ ($r = 0,381$; $p = 0,006$) та ІЛ-6 ($r = 0,507$; $p < 0,001$). Для оцінки лептинорезистентності застосовували коефіцієнт співвідношення рівня лептину та рівня тригліцеридів, який у хворих на ГЕРХ з 1 ступенем ожиріння становив $(6,07 \pm 0,81)$ ум.од., з 2 ступенем ожиріння — $(11,64 \pm 1,44)$ ум.од., з 3 ступенем ожиріння — $(14,54 \pm 2,26)$ ум.од. ($F = 11,67$; $p < 0,0001$). При наявності небезпечної кількості вісцерального жиру коефіцієнт лептинорезистентності збільшувався в 1,6 раза порівняно з хворими на ГЕРХ із безпечним рівнем вісцерального жиру ($t = 2,80$; $p = 0,008$). Інсулінорезистентність асоціювалася зі значним підвищенням коефіцієнта лептинорезистентності — у 2,5 раза ($t = 4,98$; $p < 0,0001$). За результатами регресійного аналізу визначено, що значення коефіцієнта співвідношення лептину та рівня тригліцеридів понад 8,43 ум.од. з чутливістю 62,9 % та специфічністю 96,0 % можна використовувати як малоінвазивний маркер оцінки лептинорезистентності. **Висновки.** Обґрунтовані підходи до оцінки та профілактики лептинорезистентності у хворих на ГЕРХ та ожиріння сприятимуть підвищенню ефективності лікувальних заходів. **Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ожиріння; гіперлептинемія; ліпідний та вуглеводний обмін; лептинорезистентність

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Мосійчук Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: liidiya.gastro@gmail.com, gastrodnepri@i.ua, gastro@amnu.gov.ua; тел.: +380 (50) 575-17-92
For correspondence: Lidiya Mosiychuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: liidiya.gastro@gmail.com, gastrodnepri@i.ua, gastro@amnu.gov.ua; phone: +380 (50) 575-17-92

Full list of authors information is available at the end of the article.

Вступ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) залишається однією з найбільш поширених патологій органів травлення, що неухильно продовжує зростати, може призвести до розвитку стравоходу Барретта або аденокарциноми стравоходу [1, 2]. При цьому поширеність симптомів ГЕРХ у пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням значно вища, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла [3].

За даними китайських вчених, поширеність рефлюкс-езофагіту зростає пропорційно кількості метаболічних факторів ризику. При цьому вплив ожиріння як окремого компонента метаболічних порушень на поширеність ГЕРХ є сильнішим, ніж вплив інших складників метаболічного синдрому [4]. Тао Не зі співавторами дійшли висновків, що порушення обміну ліпідів крові мають найбільший вплив на тяжкість рефлюкс-езофагіту [5]. З'ясовано, що дієти з високим вмістом жирів можуть призвести до підвищеного рівня тригліцеридів та інших аномальних рівнів ліпідів у крові, що може погіршити стравохідний кліренс та послабити функцію нижнього стравохідного сфінктера, тим самим сприяючи виникненню рефлюкс-езофагіту [6].

Значним науковим досягненням стало відкриття лептину — білкового гормону, який близький за своєю структурою до першого класу цитокінів. Його секретують жирові клітини та контролює ген, який обумовлює тучність [7, 8]. Одночасно рівень лептину в сироватці крові відображає сумарний енергетичний резерв жирової тканини і здатний впливати на обсяг жирів, що виробляються організмом, і на особливості їх розподілу.

На основі дослідження типу «випадок — контроль» було виявлено зв'язок між лептином та стравоходом Барретта, особливо у чоловіків з ГЕРХ [9]. Водночас згідно з результатами роботи О. Бондар-Келеберди щодо впливу рівня лептину на зміни слизової оболонки стравоходу з'ясовано, що морфологічні зміни стравоходу не залежать від концентрації лептину в пацієнтів з ГЕРХ на тлі діабету 2 типу [10].

За наявності ожиріння рівень лептину підвищений у багато разів, а зниження маси тіла на 10 % зменшує його вміст у крові на 50 %. У більшості людей з ожирінням рівні лептину в крові є підвищеними порівняно з особами без ожиріння, що призводить до споживання додаткових калорій і перешкоджає зниженню маси тіла [11].

Різні патофізіологічні, соціальні, психологічні та екологічні фактори сприяють розладу енергетичного обміну та впливають на рівень лептину [12]. Нормальна секреція лептину відбувається за певним ритмом, а зміна способу життя призводить до гормонального дисбалансу та збільшує утворення активних форм кисню, що призводить до окиснювального стресу [13]. Сучасні дослідження показують, що лептин впливає на чутливість до інсуліну та ліпідний обмін [14], а також посилює проліферацію та активацію Т-клітин, стимулює продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ) 6 та фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α)). І навпаки, TNF- α та ІЛ-1 β посилюють експресію мРНК лептину в жировій тканині, створюючи петлю, компоненти якої впливають один на одного, призводячи до запалення. Інсулін

також є регулятором вироблення лептину. Тривала гіперінсулінемія призводить до збільшення концентрації лептину в плазмі, тоді як короточасна гіперінсулінемія не викликає такої зміни [15].

В останні роки гіперлептинемію при ожирінні науковці пояснюють розвитком резистентності до лептину, що пов'язано з втратою здатності лептину перетинати гематоенцефалічний бар'єр, головним чином за допомогою його специфічного транспортера [15]. Споживання дієти з високим вмістом жиру викликає важливі зміни на рівні гематоенцефалічного бар'єра, а також у різних ділянках мозку, особливо в ділянках нейронних популяцій з високими метаболічними потребами, як-от гіпокамп [11]. До того ж концентрація лептину безпосередньо залежить від транскрипції гена лептину, що корелює з розміром адипоцитів і вмістом ліпідів [12]. Невідповідність між високим рівнем лептину та кількістю експресії рецепторів лептину при ожирінні викликає резистентність мозку до лептину через збільшення запалення гіпоталамуса та експресії супресора сигналізації цитокінів-3 [16].

Незважаючи на те, що лептин зменшує споживання їжі та стимулює витрату енергії, особи з ожирінням, у яких розвивається резистентність до лептину, не реагують на клінічну терапію на основі лептину [17]. На сьогодні немає чітких критеріїв для ефективної оцінки чутливості до лептину в клінічних умовах, хоча окремі дослідники вважають гіперлептинемію ключовим маркером лептинорезистентності [18].

Мета дослідження: обґрунтувати підходи до оцінки та профілактики лептинорезистентності у пацієнтів з ГЕРХ та ожирінням.

Матеріали та методи дослідження

У відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» обстежено 60 чоловіків, хворих на ГЕРХ та ожиріння, які за рівнем лептину були розподілені на три групи. У першу групу увійшли 11 пацієнтів з нормальним рівнем лептину — середній показник становив $(4,12 \pm 0,35)$ нг/мл. До другої групи увійшли 15 хворих з лептинемією до 10 нг/мл, що становила в середньому $(7,89 \pm 0,32)$ нг/мл. У 34 пацієнтів визначено гіперлептинемію із середнім показником $(20,95 \pm 1,67)$ нг/мл; вони увійшли до третьої групи. Серед обстежених 1 ступінь ожиріння діагностовано у 30 (50,0 %) хворих на ГЕРХ із середнім значенням індексу маси тіла (ІМТ) $(32,29 \pm 0,27)$ кг/м², 2 ступінь ожиріння — у 16 (26,7 %) пацієнтів із середнім показником ІМТ, що становить $(36,81 \pm 0,67)$ кг/м². 3 ступінь ожиріння визначено у 9 (15,0 %) хворих, у яких середнє значення ІМТ становило $(43,95 \pm 2,01)$ кг/м². Контрольну групу становили 15 відносно здорових осіб із середнім значенням лептину $(2,47 \pm 0,91)$ нг/мл.

Усім хворим в сироватці крові визначали рівні фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) та лептину імуноферментним методом відповідними наборами реактивів фірми LDN Labor Diagnostika (Німеччина); рівень інсуліну — імуноферментними тест-системами фірми DiaMetra (Італія) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США) з

подальшим розрахунком HOMA-IR; вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald та співавторів розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Для оцінки тривожного синдрому та виснаженості організму застосовували Precise-діагностику на кардіографі CONTECT 8000GW. Аналіз складу тіла проводили з використанням вагів-аналізаторів TANITA MC-780MA (Японія).

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Кількісні дані наведені у вигляді середнього (М) та стандартної помилки (m). Для порівняння показників

застосовували t-критерій Стюдента для незалежних двох вибірок або однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) для оцінки відмінності показників трьох груп. Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати дослідження

За результатами Precise-діагностики, у 13 (38,2 %) хворих з гіперлептинемією діагностований тривожний синдром, тоді як у хворих 1 та 2 груп показник Stress index був більшим за 100 м/с в 1 (9,1 %) та 3 (20,0 %) випадках. У 18 (52,9 %) хворих 3 групи діагностовано виснаженість організму — показник Total power був нижчим за 15 000, становлячи в середньому $(1253,8 \pm 38,1)$. У пацієнтів з нормальним рівнем лептину та помірною лептинемією виснаженість організму спостерігали в 2 (18,2 %) та 5 (33,2 %) випадках. порушення сну як один із проявів астеничного синдрому відзначили в 1 (9,1 %) хворого 1 групи, 4 (26,7 %) хворих 2 групи та 15 (44,1 %) пацієнтів 3 групи (рис. 1).

При аналізі складу тіла обстежених хворих встановлено, що в групі пацієнтів з гіперлептинемією середні показники ІМТ та кількості вісцерального жиру були найвищими, що підтверджують виявлені прямі кореляційні зв'язки рівня лептину з цими показниками (рис. 2).

Слід зазначити, що в 3 групі у 22 (64,7 %) хворих діагностовано небезпечну кількість вісцерального жиру (понад 13 ум.од.), що в 3,5 раза більше, ніж в 1 групі — 2 (18,2 %) та в 2,4 раза порівняно з 2 групою — 4 (26,7 %).

У хворих на ГЕРХ та ожиріння з підвищенням рівня лептину спостерігалися значні порушення вуглеводного обміну, що проявлялося збільшенням вмісту інсуліну ($p = 0,006$) та розвитком інсулінорезистент-

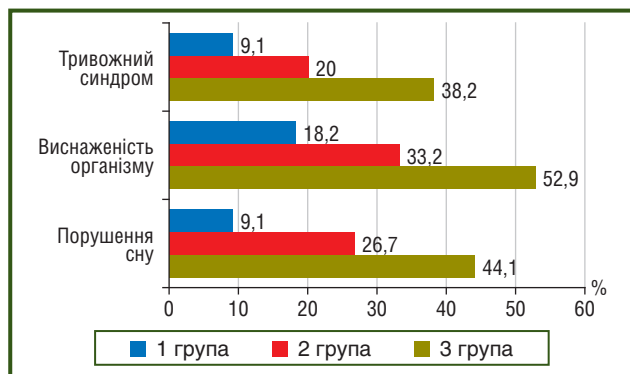


Рисунок 1 — Розподіл обстежених хворих за результатами Precise-діагностики та порушенням сну

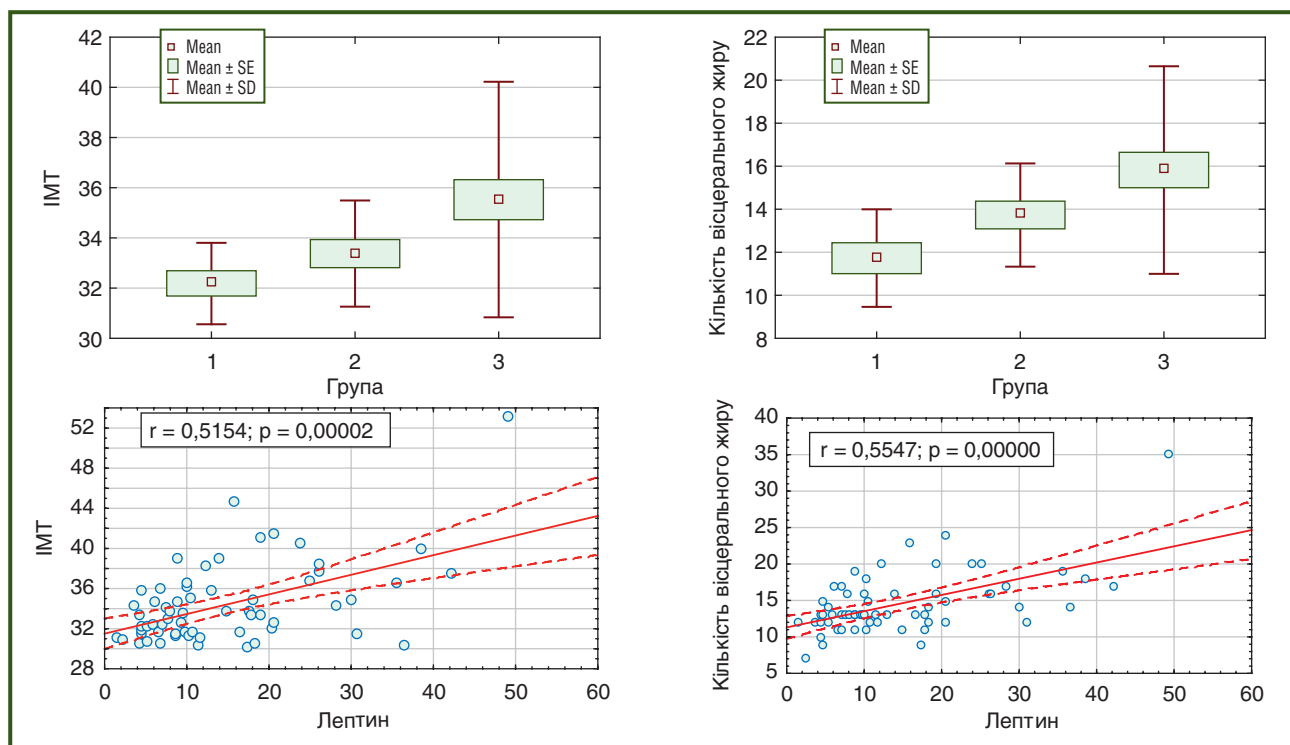


Рисунок 2 — Зв'язок рівня лептину з ІМТ та кількістю вісцерального жиру

Таблиця 1 — Характеристика лабораторних показників у хворих на ГЕРХ та ожиріння залежно від рівня лептину, $M \pm t$

Показник, одиниця вимірювання	Контрольна група (n = 15)	1 група (n = 11)	2 група (n = 15)	3 група (n = 34)	Рівень статистичної значущості, p
Інсулін, мкОД/мл	10,93 ± 1,28	14,34 ± 3,11	12,70 ± 1,42	24,61 ± 2,52*	0,006
Глюкоза натще, ммоль/л	4,41 ± 0,13	4,80 ± 0,14	5,48 ± 0,25*	5,53 ± 0,23*	0,192
НОМА-IR	2,09 ± 0,22	3,37 ± 0,71	3,21 ± 0,58	6,24 ± 0,78*	0,024
ХС, ммоль/л	5,20 ± 0,60	4,59 ± 0,40	5,32 ± 0,29	5,38 ± 0,16	0,153
ТГ, ммоль/л	1,15 ± 0,12	1,16 ± 0,23	1,62 ± 0,31	2,14 ± 0,17*	0,038
ЛПВЩ, ммоль/л	1,49 ± 0,12	0,88 ± 0,07*	1,05 ± 0,06*	1,03 ± 0,04*	0,216
ЛПНЩ, ммоль/л	3,10 ± 0,50	3,18 ± 0,32	3,40 ± 0,13	3,52 ± 0,26	0,657
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,65 ± 0,14	0,53 ± 0,10	0,74 ± 0,14	0,95 ± 0,08	0,058
ІЛ-6, пг/мл	2,66 ± 0,83	8,05 ± 1,72*	21,12 ± 2,96*	36,18 ± 6,10*	0,015
TNF-α	1,91 ± 0,52	6,30 ± 1,42*	9,94 ± 1,53*	33,79 ± 13,89*	0,385

Примітка. * — $p < 0,05$ — статистично значуща різниця показників хворих порівняно з контрольною групою.

ності ($p = 0,024$). Також у хворих з гіперлептемією діагностовано високі рівні тригліцеридів ($p = 0,038$) та ЛПДНЩ ($p = 0,058$), що є маркерами розвитку тяжких серцево-судинних захворювань (табл. 1).

У більшості хворих на ГЕРХ та ожиріння були визначені високі рівні прозапальних цитокінів, що значно перевищували дані контрольної групи. При цьому статистично значущу різницю по групах встановлено щодо ІЛ-6 ($p = 0,015$), який у пацієнтів з гіперлептемією в 4 рази був вищий порівняно з 1 групою та у 1,7 рази порівняно з 2 групою.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки лептину з гіперінсулінемією ($r = 0,316$; $p = 0,015$), інсулінорезистентністю ($r = 0,302$; $p = 0,020$), збільшенням рівня ТГ ($r = 0,414$; $p = 0,003$), ЛПДНЩ ($r = 0,381$; $p = 0,006$) та ІЛ-6 ($r = 0,507$; $p < 0,001$), що показано на рис. 3.

На наступному етапі був розрахований коефіцієнт співвідношення рівня лептину з рівнем тригліцеридів, який окремі автори застосовували для оцінки лептино-резистентності [19].

У хворих на ГЕРХ з 1 ст. ожиріння коефіцієнт лептинорезистентності становив ($6,07 \pm 0,81$) ум.од., з 2 ст. ожиріння — ($11,64 \pm 1,44$) ум.од., з 3 ст. ожиріння —

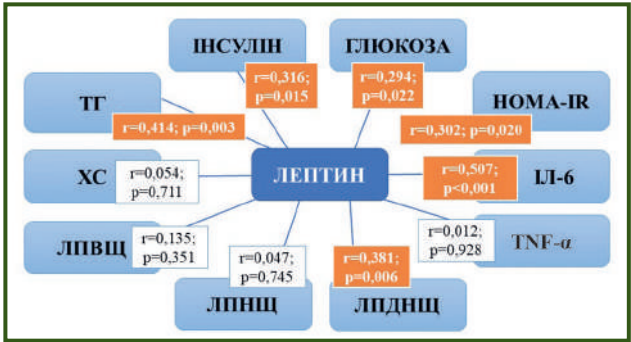


Рисунок 3 — Кореляційні зв'язки рівня лептину з вмістом лабораторних показників у хворих на ГЕРХ та ожиріння

($14,54 \pm 2,26$) ум.од. ($F = 11,67$; $p < 0,0001$), що відображено на рис. 4.

За наявності небезпечної кількості ВЖ (понад 13 ум.од.) коефіцієнт лептинорезистентності збільшувався в середньому до ($11,66 \pm 1,35$) ум.од. і був в 1,6 рази вищим, ніж у хворих на ГЕРХ з показником ВЖ до 13 ум.од. — ($7,08 \pm 0,92$) ум.од. ($t = 2,80$; $p = 0,008$) (рис. 5).

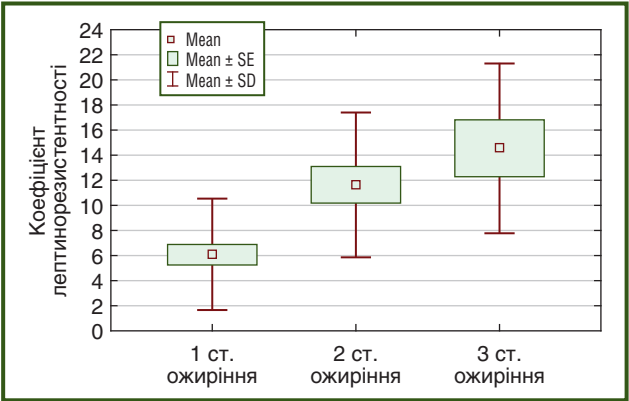


Рисунок 4 — Значення коефіцієнта лептинорезистентності у хворих на ГЕРХ залежно від ступеня ожиріння

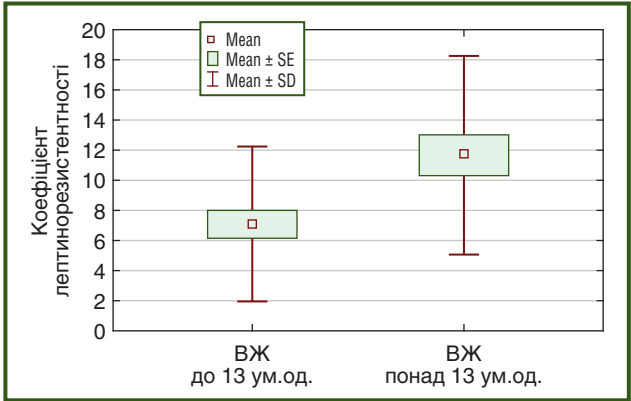


Рисунок 5 — Значення коефіцієнта лептинорезистентності у хворих на ГЕРХ залежно від кількості вісцерального жиру

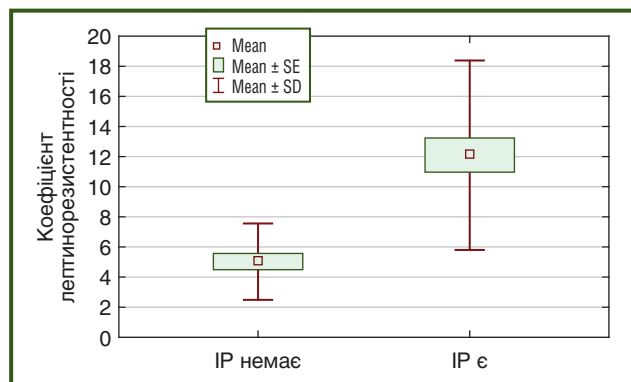


Рисунок 6 — Значення коефіцієнта лептинорезистентності у хворих на ГЕРХ залежно від наявності інсулінорезистентності

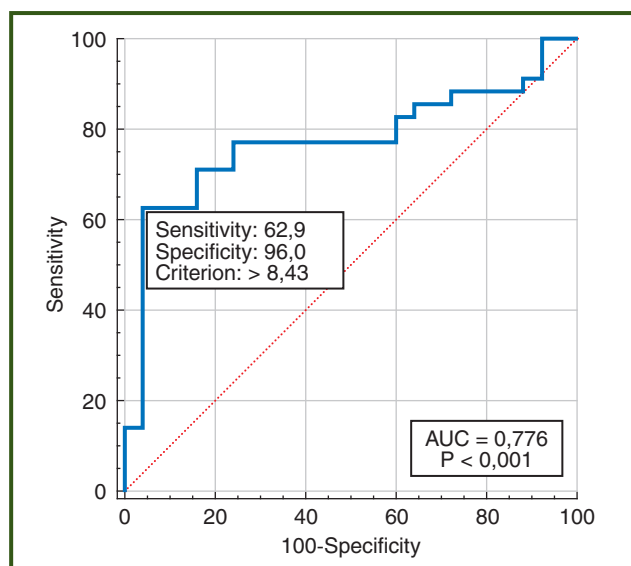


Рисунок 7 — Результат ROC-аналізу хворих на ГЕРХ та ожиріння

Інсулінорезистентність, яку визначали за показником НОМА-IR, асоціювалася зі значним підвищенням коефіцієнта лептинорезистентності — в 2,5 раза ($t = 4,98$; $p < 0,0001$), становлячи у пацієнтів з IP ($12,09 \pm 1,12$) ум.од. проти ($4,98 \pm 0,54$) ум.од. у хворих без IP (рис. 6).

Для проведення ROC-аналізу було сформовано дві вибірки хворих на ГЕРХ: перша ($n = 25$) — пацієнти з ожирінням без інсулінорезистентності та з безпечним рівнем вісцерального жиру, друга ($n = 35$) — пацієнти з ожирінням з інсулінорезистентністю та/або небезпечним рівнем вісцерального жиру (понад 13 ум.од.). За результатами регресійного аналізу визначено, що значення коефіцієнта співвідношення лептину та рівня тригліцеридів понад 8,43 ум.од. із чутливістю 62,9 % та специфічністю 96,0 % можна використовувати як малоінвазивний маркер оцінки лептинорезистентності (рис. 7).

Обговорення

ГЕРХ та ожиріння залишаються найбільш поширеною коморбідною патологією, яка суттєво впливає на погіршення якості життя пацієнтів [20]. Багато досліджень

проведено щодо визначення факторів, що сприяють розвитку цих захворювань [21]. Проте найбільш дискусійним залишається питання ролі лептину в патологічному ланцюзі ожиріння, яке є одним з основних факторів прогресування ГЕРХ [22].

При нинішньому малорухливому способі життя люди споживають підвищену кількість високоенергетичної їжі та мають змінений режим сну (прокидаються вночі від тривалих сирен та постійних військових атак або для користування електронними гаджетами). Штучне освітлення вночі разом зі стійким порушенням сну є вагомою причиною хронічних захворювань, зокрема ожиріння [13]. Встановлено, що на рівень лептину також впливає психологічний стан людини, а саме стрес, тривога та депресія. Підвищення рівня лептину у відповідь на психологічний стрес може бути наслідком збільшення вироблення кортизолу, який, у свою чергу, збільшує вироблення лептину з адипоцитів [12].

У фізіологічних умовах лептин пригнічує продукування інсуліну як через дію на гіпоталамічні центри, так і через безпосередній вплив на β -клітини підшлункової залози. У свою чергу, інсулін, впливаючи на жирову тканину, стимулює синтез лептину. Тобто рівні лептину та інсуліну врівноважують один одного. Згідно з дизрегуляторною гіпотезою М. Ishikawa та співавторів (1988) в осіб, схильних до ЦД 2 типу, ймовірно, настає «поломка» в гіпоталамічній схемі й передачі центрального лептин-сигналу до клітин підшлункової залози. Як наслідок, зростання лептину не приводить до пригнічення інсуліносекреції. Гіперінсулінемія стимулює ожиріння, внаслідок чого зростає й рівень лептину. Це одне із пояснень того, чому в осіб з ожирінням та гіперлептинемією водночас виявляють і виражену гіперінсулінемію [23].

Клітини жирової тканини беруть участь у циклі зворотного зв'язку, який підтримує залучення макрофагів і вироблення прозапальних цитокінів, що підвищує індивідуальний ризик розвитку запальних захворювань. Крім того, адипокіни беруть участь у модулюванні резистентності до інсуліну, яка лежить в основі захворювань травної системи, пов'язаних із ожирінням [24].

Є дані, що гіпертригліцеридемія є одним із важливих факторів пригнічення транспорту лептину через гематоенцефалічний бар'єр при ожирінні, що призводить до розвитку лептинорезистентності [25].

Виявлені в нашому дослідженні асоціації гіперлептинемії з гіперінсулінемією, інсулінорезистентністю, збільшенням рівня ТГ, ЛПДНШ, ІЛ-6, ІМТ, кількістю вісцерального жиру, порушенням сну та підвищенням тривожності у хворих на ГЕРХ та ожиріння дали змогу обґрунтувати підходи до профілактики лептинорезистентності, а саме:

1. Правильне харчування, що включає обмеження простих вуглеводів та цукру, помірне споживання тваринних жирів та включення в раціон корисних жирів, достатнє споживання білка, вживання розчинної клітковини для підтримки здорової мікрофлори кишечника, виключення з раціону перероблених продуктів та напівфабрикатів, а також перекусів. У разі застосування дієти робити поступове зниження калорійності та по-

мірне фізичне навантаження, що допоможе уникнути різких стрибків лептину.

2. Для зниження хронічного стресу варто нормалізувати режим сну, включити регулярну фізичну активність, уникати алкоголю та стимуляторів, а також освоїти техніки релаксації (глибоке дихання, медитація чи йога), визначитися з хобі та виділити час на відпочинок та спілкування. При необхідності звернутися до фахівця, який зможе виключити соматичні захворювання та призначити відповідне лікування.

3. Скринінг інсулінорезистентності шляхом визначення НОМА-ІР та рівня тригліцеридів, при необхідності звернутися до ендокринолога або гастроентеролога для їх корекції.

4. З огляду на те, що ГЕРХ та ожиріння супроводжуються хронічним запаленням, проводити динамічне спостереження з визначенням рівня прозапального цитокіну інтерлейкіну-6.

Висновки

1. У хворих на ГЕРХ та ожиріння з гіперлептинемією частіше спостерігали порушення сну (44,1 %) та тривожний синдром (38,2 %), а також збільшення вмісту інсуліну ($p = 0,006$), тригліцеридів ($p = 0,038$), прозапального цитокіну ІЛ-6 ($p = 0,015$).

2. У хворих на ГЕРХ з ожирінням 3 ступеня збільшувався коефіцієнт співвідношення рівня лептину та рівня тригліцеридів у 2,4 раза ($p < 0,001$), у пацієнтів з небезпечним рівнем вісцерального жиру відзначено підвищення цього коефіцієнта в 1,6 раза ($p = 0,008$) та у 2,5 раза у хворих з інсулінорезистентністю ($p < 0,001$).

3. Обґрунтовані підходи до профілактики лептино-резистентності у хворих на ГЕРХ та ожиріння сприятимуть підвищенню ефективності лікувальних заходів.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити нутритивний статус та предиктори метаболічних розладів у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроудоденальної зони в умовах дії факторів воєнного часу» (номер держреєстрації 0123U104738). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження; Кленіна І.А. — аналіз даних біохімічних досліджень; Шевцова О.М. — аналіз даних Precise-діагностики та результатів біоімпедансометрії; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. *Quality of life and severity of symptoms among patients with various degrees of reflux esophagitis: a prospective study* / A. Mari et al. *Sci Rep*. 2023. Vol. 13(1). P. 13970. doi: 10.1038/s41598-023-41332-w.

2. Azer S.A., Goosenberg E. *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 6, 2025*.

3. Seeras K., Campbell J., Pryor A.D. *Considerations in the management of gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese*. *Ann Esophagus* 2022. Vol. 5. P. 41. doi: 10.21037/aoe-21-20.

4. *Relationship of different metabolic obesity phenotypes with reflux esophagitis: a propensity score matching analysis* / T. He et al. *BMC Endocr Disord*. 2024. Vol. 24(1). P. 239. doi: 10.1186/s12902-024-01771-6.

5. He T., Sun X., Duan Z. *Nomogram for predicting reflux esophagitis with routine metabolic parameters: a retrospective study*. *Arch Med Sci*. 2024. Vol. 20(4). P. 1089-1100. doi: 10.5114/aoms/175536.

6. *Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis* / F. Rieder et al. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010. Vol. 298. P. G571-81.

7. *Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication* / M. Obradovic et al. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.

8. Münzberg H., Heymsfield S.B., Berthoud H.R., Morrison C.D. *History and future of leptin: Discovery, regulation and signaling. Metabolism: clinical and experimental*. 2024. Vol. 161. P. 156026. doi: 10.1016/j.metabol.2024.156026.

9. *Associations of diabetes mellitus, insulin, leptin, and ghrelin with gastroesophageal reflux and Barrett's esophagus* / J.H. Rubenstein et al. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 145(6). P. 1237-44. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.052.

10. Бондар-Келеберда О. Роль греліну та лептину у формуванні морфологічних змін стравоходу пацієнтів з гастро-езофагеальною рефлюксною хворобою на тлі діабету 2 типу. *EUREKA: Health Sciences*. 2023. № 4. С. 24-33. doi: 10.21303/2504-5679.2023.003276.

11. *Novel mechanisms involved in leptin sensitization in obesity* / V. Pena-Leon et al. *Biochemical pharmacology*. 2024. Vol. 223. P. 116129. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116129.

12. *Association between Leptin (G2548A) and Leptin Receptor (Q223R) Polymorphisms with Plasma Leptin, BMI, Stress, Sleep and Eating Patterns among the Multiethnic Young Malaysian Adult Population from a Healthcare University* / J. Mohanraj et al. *International journal of environmental research and public health*. 2022. Vol. 19(14). P. 8862. doi: 10.3390/ijerph19148862.

13. Suriagandhi V., Nachiappan V. *Protective Effects of Melatonin against Obesity-Induced by Leptin Resistance. Behavioural brain research*. 2022. Vol. 417. P. 113598. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113598.

14. Ghadge A.A., Khaire A.A. *Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome*. *Cytokine*. 2019. Vol. 121. P. 154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.

15. *Relationship between nutritional treatment compliance and nutritional status improvements in patients with gastrointestinal impairment taking an oral peptide-based supplement* / J.A. López-Medina et al. *Nutrition*. 2022. Vol. 102. P. 111734. doi: 10.1016/j.nut.2022.111734.

16. Engin A. *The Mechanism of Leptin Resistance in Obesity and Therapeutic Perspective*. *Advances in experimental medicine and biology*. 2024. Vol. 1460. P. 463-487. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_16.

17. Liu Y., Gong F. *Natural Products From Plants Targeting Leptin Resistance for the Future Development of Anti-Obesity Agents*.

Phytotherapy research. 2025. Vol. 39(2). P. 1174–1189. doi: 10.1002/ptr.8415.

18. Münzberg H., Heymsfield S.B. Leptin, obesity, and leptin resistance. In: Dagogo-Jack S, editor. *Leptin*. Cham: Springer International Publishing. 2015. P. 67–78.

19. Ярунич Ю.М. Роль адипоцитокінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на артеріальну гіпертензію із ожиріння. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. Т. 14. №4. С. 339–343. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140187.

20. Masood M., Low D., Deal S.B., Kozarek R.A. Gastroesophageal Reflux Disease in Obesity: Bariatric Surgery as Both the Cause and the Cure in the Morbidly Obese Population. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12(17). P. 5543. doi: 10.3390/jcm12175543.

21. Abdominal obesity increases the risk of reflux esophagitis: a systematic review and meta-analysis / J. Zhan et al. *Scand J Gastroenterol*. 2022. Vol. 57(2). P. 131–142. doi: 10.1080/00365521.2021.1994643.

22. The role of leptin and ghrelin in the regulation of appetite in obesity / K. Skoracka et al. *Peptides*. 2025. Vol. 186 (2025). P. 171367. doi: 10.1016/j.peptides.2025.171367.

23. Скибчик В.А., Скибчик Я.В. Проблема лептинемії при серцево-судинних захворюваннях. *Український медичний часопис*. 2007. Т. XI/XII. № 6(62). С. 45–51. URL: www.umj.com.ua/uk/publikatsia-106-problema-leptinemii-pri-sercevo-sudinnix-zaxvoryuvannyax.

24. Chang M.L., Yang Z., Yang S.S. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21(21). P. 8308. doi: 10.3390/ijms21218308.

25. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier / W.A. Banks et al. *Diabetes*. 2004. Vol. 53(5). P. 1253–1260. doi: 10.2337/diabetes.53.5.1253.

Отримано/Received 05.08.2025

Рецензовано/Revised 16.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025

Information about authors

Lidiia Mosychuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: lidiya.gastro@gmail.com, gastrodnepri.ua, gastro@amnu.gov.ua; phone: +380 (50) 575-17-92; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Olena Shevtsova, Junior Research Fellow, Head of the Clinical Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the nutritional status and predictors of metabolic disorders in patients with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastrroduodenal zone under the influence of wartime factors" (state registration number 0123U104738). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Mosychuk L.M. — design of research, writing an article; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data; Klenina I.A. — analysis of biochemical research data; Shevtsova O.M. — analysis of Precise diagnostics data and results of bioimpedance measurement; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosychuk, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Hyperleptinemia in patients with gastroesophageal reflux disease and obesity: approaches to the assessment and prevention of leptin resistance

Abstract. Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) and obesity remain the most common comorbid pathology, which significantly affects the deterioration of the quality of life of patients. Many studies have been conducted to determine the factors contributing to the development of these diseases, but the role of leptin remains the most debatable issue. Currently, there are no clear criteria for effective assessment of leptin sensitivity in clinical settings, although some researchers consider hyperleptinemia to be a key marker of leptin resistance. The aim is to substantiate approaches to the assessment and prevention of leptin resistance in patients with GERD and obesity. **Materials and methods.** Sixty men with GERD and obesity were examined and divided into three groups depending on the leptin level. All patients had serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, leptin, insulin, total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, atherogenic index and insulin resistance index calculated. To assess anxiety syndrome and body exhaustion, precise diagnostics was used on the CONTEC 8000GW cardiograph. Body composition analysis was performed using TANITA MC-780MA scale analyzers (Japan). **Results.** 38.2 % of patients with hyperleptinemia were diagnosed with anxiety syndrome, 52.9 % with exhaustion, 44.1 % with sleep disorders, and 64.7 % had a dangerous amount of visceral

fat. Direct correlations of leptin with hyperinsulinemia ($r = 0.316$; $p = 0.015$), insulin resistance ($r = 0.302$; $p = 0.020$), increased levels of triglycerides ($r = 0.414$; $p = 0.003$), very low-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.381$; $p = 0.006$) and interleukin 6 ($r = 0.507$; $p < 0.001$) were found. To assess leptin resistance, the ratio of leptin to triglyceride level was used, which in patients with GERD with degree 1 obesity was (6.07 ± 0.81) conventional units, with degree 2 obesity — (11.64 ± 1.44) conventional units, with degree 3 obesity — (14.54 ± 2.26) conventional units ($F = 11.67$; $p < 0.0001$). In the presence of a dangerous amount of visceral fat, the leptin resistance coefficient increased by 1.6 times compared to patients with GERD with a safe level of visceral fat ($t = 2.80$; $p = 0.008$). Insulin resistance was associated with a significant increase in the leptin resistance coefficient — by 2.5 times ($t = 4.98$; $p < 0.0001$). According to the results of regression analysis, it was found that the ratio of leptin to triglyceride level above 8.43 conventional units with a sensitivity of 62.9 % and a specificity of 96.0 % can be used as a minimally invasive marker for assessing leptin resistance. **Conclusions.** Reasoned approaches to the assessment and prevention of leptin resistance in patients with GERD and obesity will contribute to increasing the effectiveness of treatment measures.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; obesity; hyperleptinemia; lipid and carbohydrate metabolism; leptin resistance

UDC 616.34-002+616-073.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.3.2025.691>

M.V. Stoykevych, T.S. Tarasova, M.V. Titova, O.V. Simonova, O.P. Petishko
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Possibilities of transrectal ultrasound examination in assessing the severity and differential diagnosis of inflammatory bowel disease: a comparative analysis in ulcerative colitis and Crohn's disease

Abstract. Background. Colonoscopy with biopsy remains the gold standard for the diagnosis of inflammatory bowel disease (IBD). However, this method has a number of limitations, especially in severe clinical conditions. In this regard, there is a growing need for less invasive imaging methods. One of these methods is transrectal ultrasound (TRUSD), which provides high-resolution imaging of the wall of the rectum and distal sigmoid colon. TRUSD allows for quantitative assessment of the intestinal wall thickness, stratification of its layers, detection of hypervascularisation characteristic of active inflammation, as well as identification of infiltrative and fibrotic changes. The data of modern clinical trials demonstrate the high sensitivity and specificity of this method, which makes it advisable to use TRUSD more widely in clinical practice. Despite its numerous advantages, TRUSD remains an underutilised method in clinical practice, although it is a promising non-invasive tool for the diagnosis and monitoring of patients with IBD. The aim of the study was to analyse the possibilities and clinical effectiveness of transrectal ultrasound in the diagnosis of ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). **Materials and methods.** TRUSD was performed on an expert-class ultrasound scanner SonoScape S60 using a 3.5 MHz low-frequency convection transducer and a 6 MHz recto-vaginal convection transducer. Transperineal and transrectal approaches were used. **Results.** Thickening of the rectal wall > 5 mm was typical for 100 % of patients. The wall thickness was significantly lower in patients with CD compared to those with UC — (5.99 ± 0.42) mm vs. (7.12 ± 0.20) mm, respectively ($p = 0.01$). The thickness of the mucosal layer in UC was 1.8 times higher than in CD ($p = 0.05$), and the thickness of the submucosal layer was 1.3 times higher ($p = 0.01$). On the contrary, the thickness of the muscular layer in patients with CD was significantly higher than in those with UC — (1.69 ± 0.21) mm vs. (1.17 ± 0.04) mm ($p = 0.05$). The wall thickness ((6.80 ± 0.21) mm vs. (8.15 ± 0.42) mm, $p = 0.04$) and submucosal layer thickness ((4.14 ± 0.21) mm vs. (5.28 ± 0.28) mm, $p = 0.008$) significantly differed between moderate and severe UC. Almost 86.7 % of the examined patients with severe UC had grade 3 blood flow density in the rectal wall, whereas in moderate UC, 61.5 % of patients had grade 1. When performing elastometry of the intestinal wall, there was a tendency to increase the strain coefficient in patients with CD compared to UC. The ROC analysis allowed us to establish the high quality of the diagnostic indicator — the thickness of the muscular layer — for the differential diagnosis of UC and CD. High diagnostic value was also obtained for the thickness of the submucosal layer in assessing the severity of UC. **Conclusions.** TRUSD is an effective non-invasive method for evaluating inflammatory bowel diseases. Doppler scanning allows to assess the degree of vascularisation of the intestinal wall, which correlates with the clinical activity of IBD. Intestinal wall elastometry is useful in determining the severity of inflammation. The thickness of the intestinal wall and submucosa have a high prognostic value in detecting severe UC. A muscular layer thickness of 1.3 mm can be used as an auxiliary criterion for the differential diagnosis between UC and CD.

Keywords: transrectal ultrasound examination; ulcerative colitis; Crohn's disease

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Стойкевич Марина Валеріївна, кандидат медичних наук, завідувач наукового відділу захворювань кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; тел.: +380 (98) 502-31-78

For correspondence: Maryna Stoykevych, PhD in Medicine, Head of the Scientific Department of Intestinal Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (98) 502-31-78

Full list of authors information is available at the end of the article.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD), among which the most common are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), remains one of the most pressing problems in modern gastroenterology. These chronic, recurrent diseases have a complex aetiology that includes genetic, immunological and environmental factors. They are characterised by alternating periods of exacerbation and remission, often affect young patients and have a significant impact on quality of life, work capacity and social adaptation [1–3].

Timely and accurate diagnosis, assessment of inflammation activity, detection of complications, and monitoring of treatment effectiveness are key components of successful management of patients with IBD. Colonoscopy with biopsy remains the gold standard in the diagnosis and monitoring of these diseases [4, 5]. However, this method has a number of limitations: invasiveness, need for bowel preparation, sedation, risk of perforation, and limited repeatability, especially in severe conditions [6]. In some clinical situations, in particular during an exacerbation, when a full colonoscopy is difficult or dangerous, there is a need for less invasive but still informative diagnostic methods.

Over the past decade, ultrasound diagnostics has significantly expanded its capabilities in imaging the intestinal tract. Among them, transrectal ultrasound (TRUSD) deserves special attention, as it allows for a detailed assessment of the state of the rectum and distal sigmoid colon wall. This method is particularly valuable in assessing the activity of UC, which is usually limited to the distal colon, as well as in detecting local complications of UC, such as perianal fistulas, abscesses, or infiltrates [7–9].

TRUSD provides highly accurate information about the thickness of the intestinal wall, stratification of layers, hypervascularization in active inflammation, the presence of infiltrative changes or fibrosis. This method can also be complemented by Doppler ultrasonography to assess blood flow in the intestinal wall, as well as elastography to determine the degree of fibrosis, which is especially important in Crohn's disease with the formation of stenoses [10, 11]. In the case of chronic IBD with fibrotic lesions, TRUSD helps to differentiate between active inflammation and irreversible structural changes, which is important for choosing a treatment strategy — medical or surgical [12].

In addition, transrectal ultrasonography is non-invasive, well tolerated by patients, requires little preparation and can be repeated without risk to health. This makes it particularly suitable for dynamic monitoring of the effectiveness of therapy, including biologics, as well as for early detection of recurrence after clinical remission.

Despite its many advantages, TRUSD remains an underutilised method in clinical practice due to the need for specialised equipment and trained personnel. At the same time, recent studies have shown the high diagnostic value of this method, which requires its wider implementation in the standards of examination of patients with IBD [13].

The aim of our study is to analyse the possibilities and clinical effectiveness of transrectal ultrasound in the diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease.

Materials and methods

The study was performed on an expert-class ultrasound scanner SonoScape S60 using a 3.5 MHz low-frequency convection transducer and a 6 MHz recto-vaginal convection transducer (viewing angle 200 degrees, aperture R10 mm). Transperineal and transrectal approaches were used.

The examination is performed with the patient on the left side or in the lithotomy (gynaecological) position. Finger rectal examination precedes TRUSD to assess the condition of the sphincter and the presence of rectal strictures. Then, the pararectal area is examined with a convection probe in a transperineal approach to detect pathological formations (fistulas, abscesses). The rectal probe is inserted to a depth of 10–15 cm and the wall thickness and stratification into layers are assessed. The thickness and structure of each layer were assessed separately.

Compression elastography is performed at a depth of 5–8 cm from the anus. For this purpose, the most optimal acoustic reflection is selected, where the intestinal wall (A-zone of interest) and the adjacent pararectal tissue (B-reference zone) are clearly visualised. In the compression elastography mode, the acoustic reflection becomes duplex, with one window recording the usual B-mode, and the second window in the form of a colour map, which, due to the difference in tissue density, is encoded in a two-dimensional image as a set of colour patterns (blue-green — denser tissue, yellow-red — softer tissue). The rectal transducer is pressed firmly against the intestinal wall and several pushing movements are performed, simultaneously capturing the image. The deformation coefficient (DC) is calculated automatically as the ratio of the density of the reference zone to the zone of interest (B/A). Three measurements are taken in different areas and the average value is calculated.

The blood flow density in the intestinal wall was assessed in Doppler scanning mode by counting the colour Doppler signal (CDS) per 1 cm² (grade 0 = no vessels; grade 1 or mild flow = less than 2 signals/cm²; grade 2 or moderate flow = 3 to 5 signals/cm²; grade 3 or severe flow = more than 5 signals/cm²).

The statistical processing of the results was performed using the standard software package Microsoft Office Excel and MedCalc. The arithmetic mean (M) and standard error of the mean (SE) were calculated for quantitative indicators. The compliance of the type of distribution of the characteristics with the law of normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. The comparison of mean values was carried out using Student's t-test for independent samples. The χ^2 test with Yates' correction was used to compare qualitative features. The critical level of statistical significance in the study was taken as 0.05. To evaluate the diagnostic efficiency of indicators, ROC analysis was used to determine the area under the ROC curve (AUC), sensitivity and specificity of diagnostic markers, followed by the calculation of their optimal thresholds.

There were 80 patients with IBD with an average age of (41.60 ± 2.01) years, including 63 patients with UC and 17 patients with CD, including 30 women and 50 men (Fig. 1, 2).

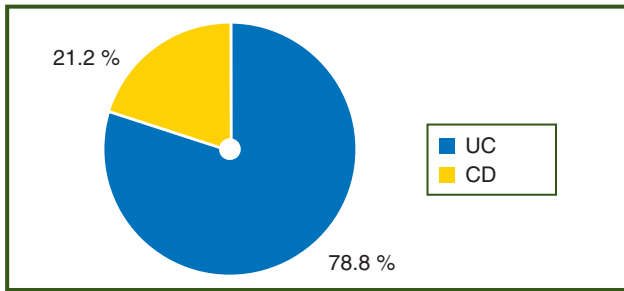


Figure 1 — Distribution of examined patients by nosology

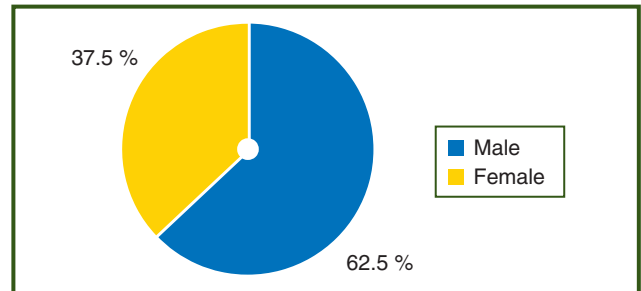


Figure 2 — Distribution of examined patients by gender

All patients underwent an endoscopic examination of the colon to verify the diagnosis, determine the activity and spread of the disease. All patients were divided into groups depending on the nosology and severity of the disease (determined by the Mayo index for UC patients and the Best index for CD): 47 patients with moderate UC, 16 patients with severe UC, 13 patients with moderate CD and 4 patients with severe CD.

Results

Most patients with IBD had a chronic relapsing course of the disease. In 22 (27.5 %) patients, the diagnosis was made for the first time (14 patients with UC and 8 patients with CD).

The duration of IBD in the examined patients ranged from 2 months to 36 years. The average duration of the disease was (8.40 ± 1.13) years in UC and (10.10 ± 5.82) years in CD. The onset of the disease in the general IBD group was

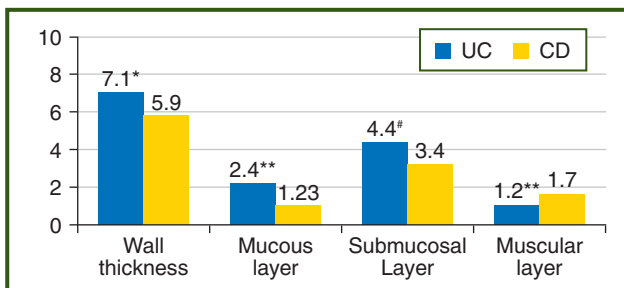
(34.40 ± 1.37) years, with no significant difference between nosologies. A short history of the disease (up to 1 year) was observed in 22 (27.5 %) patients: 14 (22.2 %) in UC and 8 (47.1 %) in CD.

In terms of the extent of bowel involvement, patients with moderate UC are more likely to have left-sided colon involvement (61.7 %) than those with severe UC. Patients with severe UC have more widespread (total) colon involvement (43.8 %) compared to moderate UC, where total involvement was found only in 19.1 % of cases. In addition, in moderate severity of CC, colon involvement was found in 53.8 % of cases, while in severe CC, colon involvement was found in 100 % of cases. The lesion of the terminal section was found in 61.5 % of cases with moderate severity and in 50.0 % of cases with severe CD.

The examination results revealed that rectal wall thickening of > 5 mm was inherent in 100 % of patients. The results of measurements of wall thickness and its layers are shown in Fig. 3.

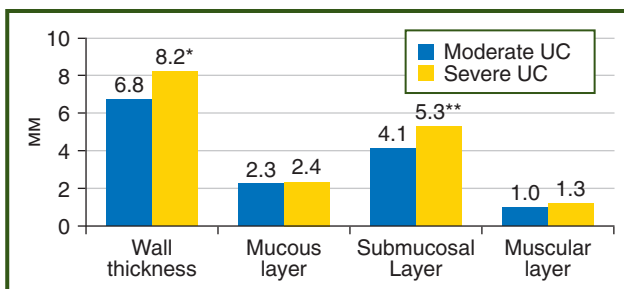
Thus, the index of rectal wall thickness was significantly lower in patients with CD compared to patients with UC — (5.99 ± 0.42) mm vs. (7.12 ± 0.20) mm, respectively ($p = 0.01$). The thickness of the mucosal layer in UC was 1.8 times higher than in CD ($p < 0.05$), and the thickness of the submucosal layer was 1.3 times higher ($p < 0.01$). The thickness of the muscular layer in patients with CD, on the contrary, was significantly higher than in patients with UC — (1.69 ± 0.21) mm vs. (1.17 ± 0.04) mm ($p < 0.05$), which is explained by transmural damage and involvement of the muscular layer in the inflammatory process in CD.

We also compared the main measured parameters within the groups between moderate severity of the disease and severe severity. The results are shown in Fig. 4, 5.



Notes: significance of differences from the CD: * — $p = 0.01$; ** — $p < 0.05$; # — $p < 0.01$.

Figure 3 — Characteristics of the rectal wall and its layers according to TRUSD data, mm



Notes: significance of differences with moderate UC: * — $p < 0.04$; ** — $p < 0.05$.

Figure 4 — Indicators of the thickness of the rectal wall and its layers according to the results of TRUSD in patients with UC depending on the severity, mm

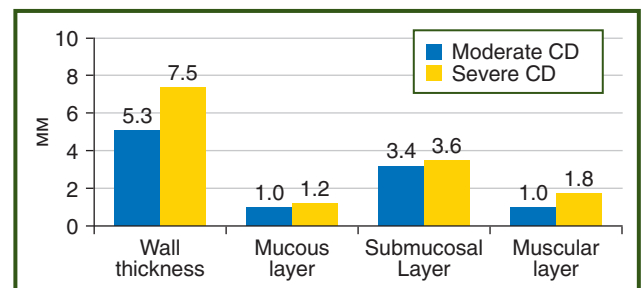


Figure 5 — Indicators of the thickness of the rectal wall and its layers according to the results of TRUSD in patients with CD, mm

The wall thickness (6.80 ± 0.21 mm vs. $(8.15 \pm 0.42$ mm) ($p = 0.04$) and submucosal layer thickness (4.14 ± 0.21 mm vs. (5.28 ± 0.28) mm ($p = 0.008$) significantly differed between moderate and severe UC. This can be explained by the fact that with the increase in the severity of UC, the oedema of the rectal wall increases, which occurs mainly due to the infiltration of the submucosal layer.

As can be seen from Fig. 5, all measured parameters of the rectal wall tend to increase with increasing severity of UC, and the CD index also increases, indicating an increase in wall stiffness.

We also assessed the density of blood flow in the rectal wall using Doppler scanning (Fig. 8).

Most patients with severe CD (13 (86.7 %)) had grade 3 blood flow density in the rectal wall, indicating a predominant localisation of the inflammatory process, whereas in moderate CD more than half of the patients had grade 1 CDD. In patients with severe CD, degree 2 and 3 of CDS was recorded in equal parts of 50 %. The first degree of CDS was 7.4 times more common in CD than in UC ($\chi^2 = 15.11$; $p < 0.001$).

Almost all the examined patients with severe CD (86.7 %) had grade 3 blood flow density in the rectal wall, while in moderate CD more than half (61.5 %) of patients had grade 1 CD. In patients with severe CD, degree 2 and 3 of CDS was recorded in equal parts of 50 % (Fig. 10).

No significant differences between patients with UC and CD were found in the rectal wall elastomer. There was a tendency to increase the deformation coefficient in patients with CD compared to UC (Fig. 11).

There was a tendency to increase the CD in patients with severe CD compared with the average and a significant increase by 1.2 times in patients with severe UC compared with the average, indicating an increase in wall stiffness (Fig. 12).

Fig. 13 shows examples of elastometry of patients with UC and CD.

To determine the diagnostic value of the studied parameters in the assessment of IBD activity and differential diagnosis, the validity of each of the performed TRUSD parameters was determined.

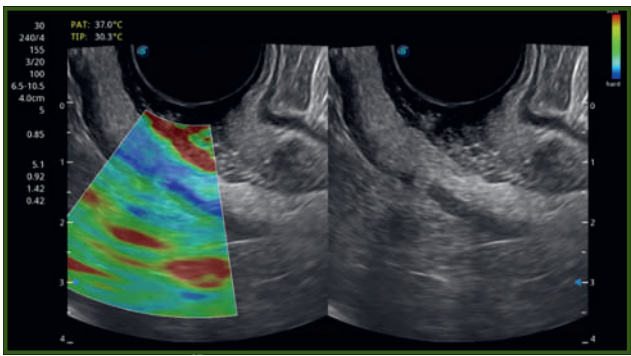


Figure 6 — Significant thickening and increased density of the rectal wall due to the submucosal layer in severe UC

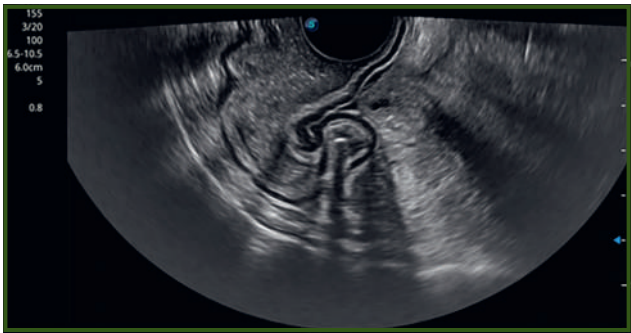
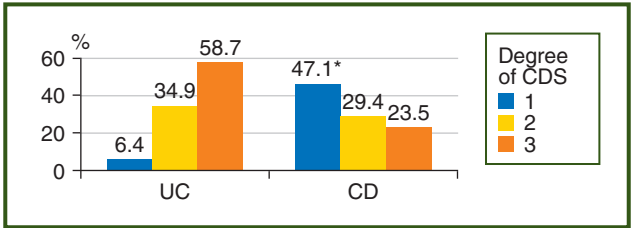


Figure 7 — Thickening of the muscular layer in CD



Note. * — $p < 0.001$ — significance of differences with moderate UC.

Figure 8 — The degree of blood flow density in the rectal wall depending on the severity and nosological form

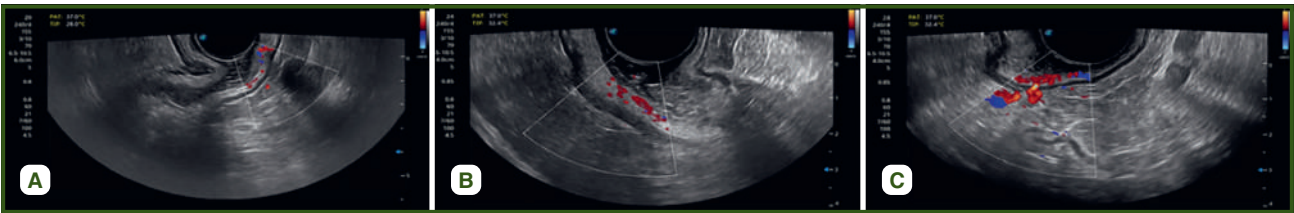


Figure 9 — Blood flow density in the rectal wall using Doppler scanning: A — vascularization degree 1; B — vascularization degree 2; C — vascularization degree 3

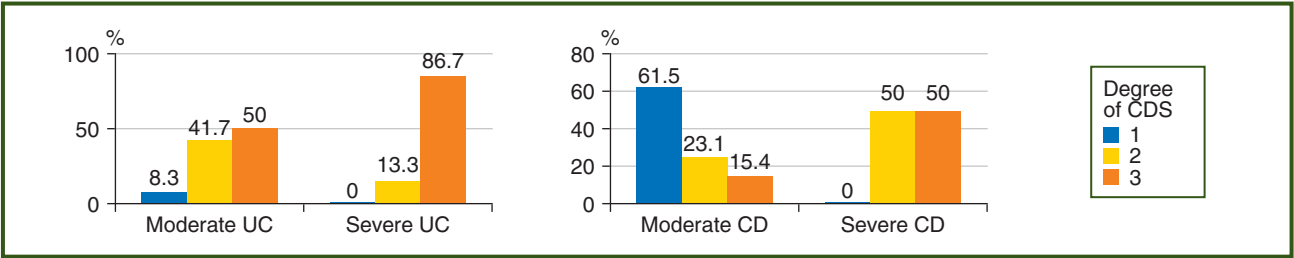


Figure 10 — Blood flow density in the rectal wall by severity of UC and CD

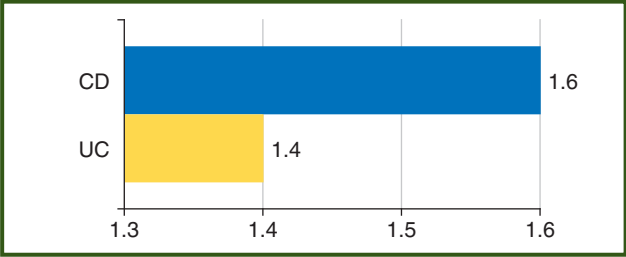
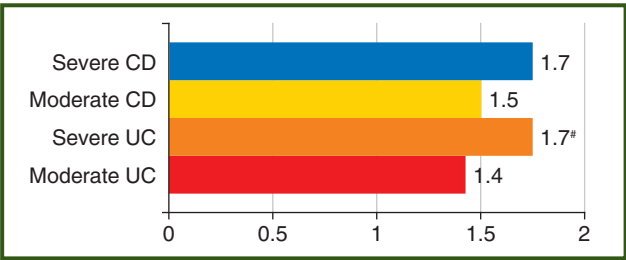


Figure 11 — Elastometry of the rectal wall



Note. # — $p < 0.05$ — reliability of discrepancies with moderate UC.

Figure 12 — Elastometry of the rectal wall depending on the severity

The ROC analysis allowed to establish the high quality of the diagnostic indicator — the thickness of the muscular layer for the differential diagnosis of UC and CD. Thus, the AUC was 0.692 (95% CI 0.579–0.791; $p = 0.016$). The threshold value of the rectal muscular layer thickness above which CD is diagnosed in patients with IBD was 1.3 mm, with a sensitivity of 58.8 % and a specificity of 76.2 % (Fig. 14).

An analysis was also performed to determine the diagnostic value of rectal wall thickness in assessing the severity of UC (Fig. 15). Rectal wall thickness greater than 7.7 mm indicates severe UC, AUC was 0.891 (95% CI 0.787–0.956; $p < 0.001$). Sensitivity was 88.2 % and specificity was 89.1 %.

A high diagnostic value was also obtained for the submucosal layer thickness in assessing the severity of UC. A rectal submucosal layer thickness of more than 4.95 mm indicates severe UC, with an AUC of 0.870 (95% CI 0.761–0.941; $p < 0.001$). Sensitivity was 88.2 % and specificity was 80.4 % (Fig. 16).

Thus, TRUSD showed a high diagnostic value in the diagnosis of IBD, namely, determining the severity and differential diagnosis of UC and CD.

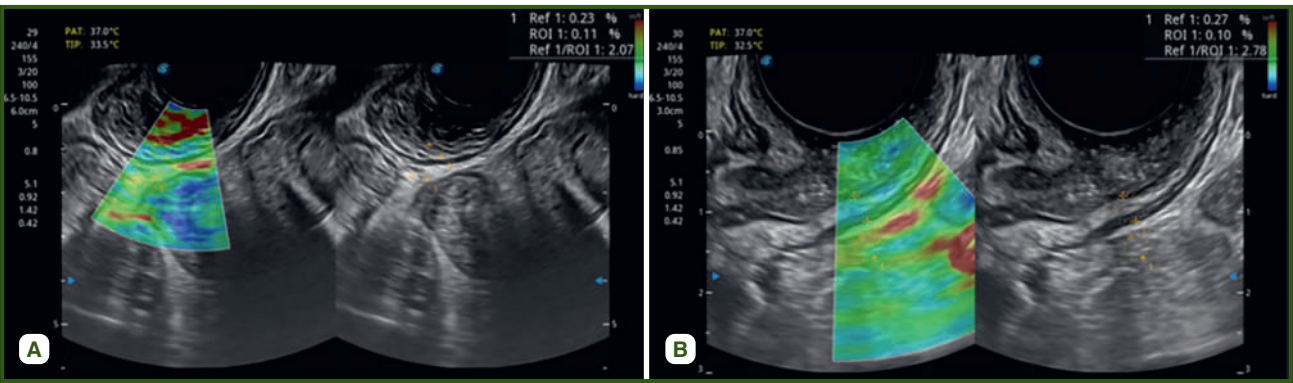


Figure 13 — Elastometry of the rectal wall: A — increased rigidity and disruption of stratification into layers (severe UC); B — stratification into layers is clearly visible, rigidity is significantly increased (moderate CD)

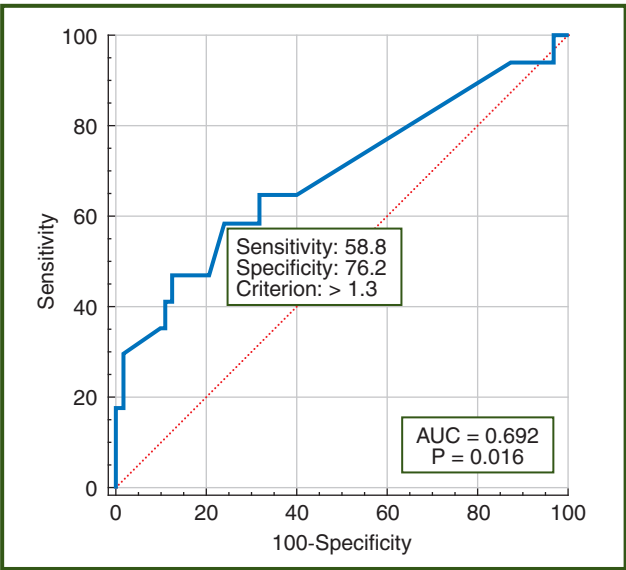


Figure 14 — ROC curve of the rectal muscular layer thickness in the CD diagnosis

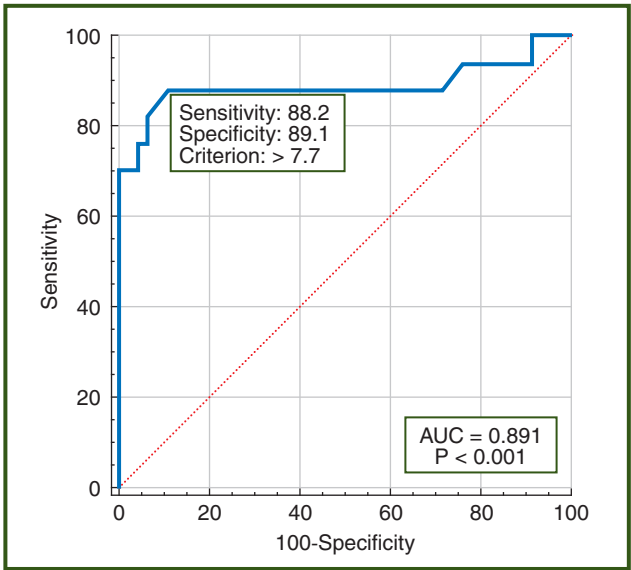


Figure 15 — ROC curve of rectal wall thickness for determining the severity of UC

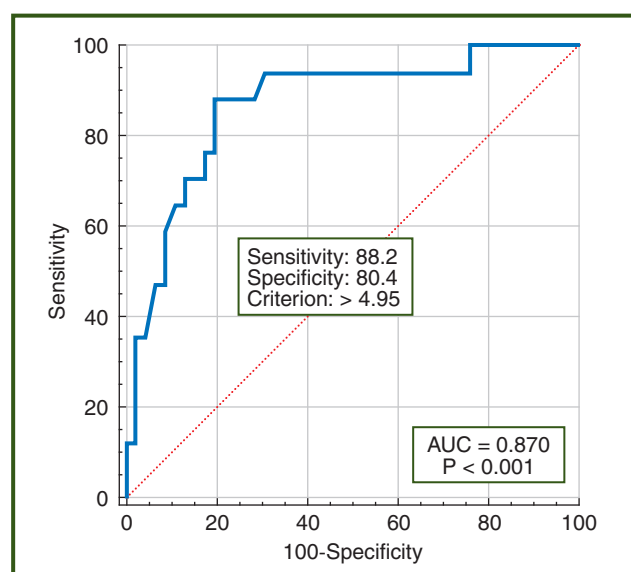


Figure 16 — ROC curve of the thickness of the rectal submucosa for determining the severity of UC

Discussion

The results of our study confirm the high informational content of TRUSD as a method of diagnosing and monitoring the activity of the inflammatory process in IBD. In particular, the assessment of blood flow density using CDS demonstrated a clear correlation between the degree of vascularisation of the intestinal wall and the clinical severity of the disease. It was found that degree 3 of vascularisation was mainly associated with severe UC, while for moderate UC, degree 1 of CD was most often recorded. These results are consistent with the data of other authors who point to intense hypervascularisation as a marker of active inflammation, especially in UC, where the process is often localised in the distal colon [14–17].

Elastometry also proved to be a promising tool for non-invasive assessment of intestinal wall stiffness. There was a tendency to increase the strain coefficient in patients with severe UC and CD. A significant increase in wall stiffness in patients with severe UC confirms the role of elastography as an indicator of severe inflammation or fibrosis. Our results are in line with the study by Rustemovic and colleagues, who used transrectal endoscopic ultrasound elastography and found a significantly higher strain coefficient in the rectal wall and adjacent tissue in patients with active CD compared to active UC [18]. Although the differences between UC and CD did not reach statistical significance, visual characteristics (disturbances in layer stratification, foci of increased stiffness) are of clinical importance in interpreting the results.

Limberg and colleagues suggested that the main ultrasonographic criteria that can be used to differentiate between UC and CD are the maximum intestinal wall thickness and parietal stratification. In UC, due to transmural inflammation, intestinal wall thickening is more pronounced, along with loss of parietal stratification. In UC, the thickening is not so pronounced in most cases, and the layers can be differentiated [19]. However, these characteristics do not apply to all patients with IBD, who

may have mild forms of UC with preserved parietal stratification, and severe forms of UC may be associated with loss of stratification [19].

Gast and Belaish conducted a prospective study to determine whether specific characteristics of rectal ultrasound, such as bowel wall thickness, mucosal appearance, submucosal thickness, presence of blood vessels with increased diameter in the submucosal layer, and presence of lymph nodes, could be used to differentiate between the two main types of IBD [20]. Thickening of the intestinal wall and changes in the typical five-layer ultrasound structure of the intestinal wall were found in both patients with CD and UC. Unlike UC, there was a direct correlation between intestinal wall thickness and Crohn's disease activity index (CDAI). The authors proposed a threshold value of 5.5 mm intestinal wall thickness to differentiate active disease (≥ 5 mm) from inactive disease (< 5 mm). The main features identified that could be used to differentiate between the two diseases were the presence of more blood vessels with a diameter of > 2 mm in UC, which persisted even in patients in remission, and the presence of more large lymph nodes in patients with UC. The presence of one lymph node or no lymph node was indicative of Crohn's disease, whereas the presence of at least two lymph nodes was more specific for ulcerative colitis (UC). In addition, the presence or absence of lymph nodes could differentiate the active form of UC (i.e., at least one lymph node) from the inactive form (i.e., no lymph nodes) [20].

In our study, the results of ROC analysis demonstrated high diagnostic accuracy of ultrasound parameters in determining the severity of UC and differential diagnosis of UC and CD. Thus, intestinal wall thickness > 7.7 mm had a sensitivity of 88.2 % and specificity of 89.1 % for detecting severe UC, and submucosal thickness > 4.95 mm was also highly informative (AUC 0.870). These indicators can be used as guidelines for planning treatment tactics and the need for escalation of therapy.

Determining the thickness of the muscular layer as a differential criterion between UC and CD is an important contribution to practical gastroenterology. At a threshold value of > 1.3 mm, this parameter demonstrated moderate sensitivity (58.8 %) and good specificity (76.2 %), which allows it to be used in combination with other clinical and instrumental data to improve diagnostic accuracy.

Thus, the results of the study confirm that TRUSD is an effective, non-invasive imaging method that can play an important role in both the initial diagnosis and dynamic monitoring of patients with IBD. Its use can reduce the need for frequent invasive procedures such as colonoscopy, especially in cases of severe disease or at risk of complications.

Further studies with larger samples of patients are needed to confirm the results and define standards for the use of TRUSD in clinical practice.

Conclusions

1. TRUSD with Doppler scanning allows an objective assessment of the degree of vascularisation of the rectal wall, which correlates with the clinical activity of IBD, especially in patients with UC.

2. Elastometry of the rectal wall demonstrates the potential in determining the severity of inflammation, with a tendency to increase stiffness in severe UC and CD, based on the tendency to increase CD in patients with severe CD and a significant increase by 1.2 times in patients with severe UC compared to the average.

3. The thickness of the rectal wall and submucosal layer have a high prognostic value in detecting severe UC. Thus, the thickness of the submucosal layer of the rectum more than 4.95 mm and the thickness of the rectal wall more than 7.7 mm indicate severe UC.

4. The thickness of the muscular layer > 1.3 mm can be used as an auxiliary criterion for the differential diagnosis between UC and CD.

5. TRUSD is a promising method in the diagnosis, monitoring of the course and evaluation of the effectiveness of therapy in IBD, which can significantly complement traditional endoscopic and laboratory methods.

References

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(7):1088-1103. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.04.010.
2. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(8):40. doi: 10.1007/s11894-019-0705-6.
3. Click B, Cross R, Regueiro M, Keefer L. The IBD Clinic of Tomorrow: Holistic, Patient-Centric, and Value-based Care. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2025;23(3):419-427.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2024.04.042.
4. Singh A, Bhardwaj A, Sharma R, Midha V, Sood A. Developing IBD counsellors in low- and middle-income countries: bridging gaps in patient care. *EClinicalMedicine.* 2025;83:103218. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103218.
5. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, Grimm MC. A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. *Public Health Rev.* 2021;42:1603990. doi: 10.3389/phrs.2021.1603990.
6. Maaser C, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications. *J Crohns Colitis.* 2019;13(2):144-164. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy113.
7. Christian M, et al. Ultrasonography in inflammatory bowel disease — So far we are? *United European Gastroenterol J.* 2022;10(2):225-232. doi: 10.1002/ueg.2.12196.
8. Dolinger MT, et al. Current and Novel Uses of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2023;19(8):447-457.
9. Noor NM, Sousa P, Paul S, Roblin X. Early Diagnosis, Early Stratification, and Early Intervention to Deliver Precision Medicine in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(8):1254-1264. doi: 10.1093/ibd/izab228.
10. Novak KL, Wilson SR. The role of ultrasound in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Semin Roentgenol.* 2013;48(3):224-33. doi: 10.1053/j.ro.2013.03.003.
11. Shaban N, et al. Imaging in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13:e28-e34. doi: 10.1136/flgastro-2022-102117.
12. Krugliak Cleveland N, St-Pierre J, Kellar A, Rubin DT. Clinical Application of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2024;26(2):31-40. doi: 10.1007/s11894-024-00915-x.
13. Pal P, et al. Transperineal ultrasound: Role in inflammatory bowel disease management. *World J Gastroenterol.* 2025;31(33):109811. doi: 10.3748/wjg.v31.i33.109811.
14. Yan B, et al. Reliability of EUS indices to detect inflammation in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(6):1079-1087. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.035.
15. Yan BM, et al. Reliability of the Endoscopic Ultrasound Ulcerative Colitis (EUS-UC) score for assessment of inflammation in patients with ulcerative colitis. *Endosc Int Open.* 2021;9(7):E1116-E1122. doi: 10.1055/a-1481-8032.
16. Statie RC, Florescu DN, Gheonea DI, Ungureanu BS, Iordache S, et al. The Use of Endoscopic Ultrasonography in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(3):568. doi: 10.3390/diagnostics13030568.
17. Rogler G. No Need to Scope? Monitoring of Treatment Response in IBD Patients by Transabdominal Ultrasound. *J Crohns Colitis.* 2022;16(4):521-522. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab220.
18. Rustemovic N, et al. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:113. doi: 10.1186/1471-230x-11-113.
19. Bapaye J, Chandan S, Kochhar GS. Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis and Management of Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2025;35(1):235-253. doi: 10.1016/j.giec.2024.07.005.
20. Innocenti T, Rocco C, Balena E, Petrucci G, Lynch EN, et al. The use of International Bowel Ultrasound Segmental Activity Score (IBUS-SAS) in patients with ulcerative colitis: applicability and comparison with other ultrasound scores. *J Crohns Colitis.* 2025;19(5):jjaf050. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaf050.

Received 02.08.2025

Revised 13.08.2025

Accepted 22.08.2025

Information about authors

Maryna Stoikeych, PhD in Medicine, Head of the Scientific Department of Intestinal Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (98) 502-31-78; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

Tetiana Tarasova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Intestinal Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6444-6253>

Maryna Titova, PhD in Medicine, Sonologist, Research Fellow at the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: titovamarichka@gmail.com; phone: +380 (97) 363-80-66; <https://orcid.org/0000-0001-5182-2635>

Olena Simonova, PhD in Medicine, Endoscopist, Senior Research Fellow, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; phone: +380 (67) 563-11-30; <https://orcid.org/0000-0001-7954-1333>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Стойкевич М.В., Тарасова Т.С., Тітова М.В., Сімонова О.В., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Роль трансректального ультразвукового дослідження в оцінці тяжкості та диференціальній діагностиці запальних захворювань кишечника: порівняльний аналіз при виразковому коліті та хворобі Крона

Резюме. Актуальність. Колоноскопія з біопсією залишається золотим стандартом діагностики запальних захворювань кишечника (ЗЗК). Однак цей метод має низку обмежень, особливо у важких клінічних умовах, тому зростає потреба в менш інвазивних методах візуалізації. Одним із таких методів є трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД), яке забезпечує візуалізацію стінки прямої та дистального відділу сигмовидної кишки з високим рівнем деталізації. ТРУЗД дозволяє кількісно оцінити товщину кишкової стінки, стратифікувати її шари, виявити гіперваскуляризацію, характерну для активного запалення, а також інфільтративні й фіброзні зміни. За даними сучасних клінічних досліджень продемонстровано високу чутливість і специфічність цього методу, що робить доцільним більш широке його використання в клінічній практиці. Однак, незважаючи на численні переваги, ТРУЗД у клінічній практиці застосовують недостатньо, хоча воно є перспективним неінвазивним інструментом діагностики й моніторингу пацієнтів із ЗЗК. **Мета:** проаналізувати можливість й клінічну ефективність трансректального ультразвукового дослідження в діагностиці виразкового коліту (ВК) і хвороби Крона (ХК). **Матеріали та методи.** ТРУЗД проводили на ультразвуковому сканері експертного класу SonoScape S60 з використанням низькочастотного конвексного датчика 3,5 МГц та ректовагінального конвексного датчика 6 МГц. Використовували трансперинеальний і трансректальний доступи. **Результати.** Потовщення стінки прямої кишки > 5 мм мали 100 % хворих. Товщина стінки прямої кишки в пацієнтів із ХК була вірогідно нижчою, ніж в осіб із ВК: $(5,99 \pm 0,42)$ мм проти $(7,12 \pm 0,20)$ мм ($p = 0,01$). Товщина слизового шару при

ВК перевищувала цей показник при ХК в 1,8 раза ($p = 0,05$), а товщина підслизового шару — в 1,3 ($p = 0,01$). Товщина м'язового шару в пацієнтів із ХК, навпаки, була вірогідно вищою, ніж в осіб із ВК: $(1,69 \pm 0,21)$ мм проти $(1,17 \pm 0,04)$ мм ($p = 0,05$). Товщина стінки прямої кишки $((6,80 \pm 0,21)$ мм та $(8,15 \pm 0,42)$ мм, $p = 0,04$) і товщина підслизового шару $((4,14 \pm 0,21)$ мм проти $(5,28 \pm 0,28)$ мм, $p = 0,008$) вірогідно відрізнялися при середньому й тяжкому ступені ВК. Майже у 86,7 % обстежених пацієнтів із тяжким ВК спостерігався 3 ступінь щільності кровотоку у стінці прямої кишки, тоді як при ХК середньої тяжкості 61,5 % пацієнтів мали 1 ступінь. При проведенні еластометрії стінки прямої кишки відмічалася тенденція до збільшення коефіцієнту деформації в пацієнтів із ХК порівняно з особами з ВК. ROC-аналіз дозволив установити високу значущість товщини м'язового шару в диференціальній діагностиці ВК та ХК. Висока діагностична цінність була також отримана щодо товщини підслизового шару при оцінці ступеня тяжкості ВК. **Висновки.** ТРУЗД є ефективним неінвазивним методом оцінки запальних захворювань кишечника. Допплерівське сканування дозволяє оцінити ступінь васкуляризації стінки прямої кишки, що корелює з клінічною активністю ЗЗК. Еластометрія стінки прямої кишки корисна у визначенні тяжкості запалення. Товщина стінки прямої кишки та підслизового шару має високу прогностичну цінність у виявленні тяжкого ВК. Товщина м'язового шару > 1,3 мм може бути використана як допоміжний критерій у диференціальній діагностиці ВК та ХК.

Ключові слова: трансректальне ультразвукове дослідження; виразковий коліт; хвороба Крона



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

МЕТАБОЛІЧНИЙ ПІДХІД ПРИ ПОРУШЕННІ СТАНУ ПЕЧІНКИ

лікарські та токсичні ураження печінки •
• жирова інфільтрація печінки • стеатоз



Таблетки № 20

ГЕПАВІСТА ДЕТОКС®

сприяє:

• S-аденозилметіоніну – **400 мг**
• глутатіону – **250 мг**

- зменшенню вираженості уражень печінки та порушень у клітинах печінки^{1, 2}
- усуненню дефіциту адеметіоніну та глутатіону²⁻⁴
- нормалізації метаболічних реакцій у клітинах печінки^{5, 6}
- покращенню антиоксидантної здатності клітин^{2, 5, 8}
- регенерації клітин печінки^{6, 7}
- покращенню ліпідного спектра крові²

ВІСТА
НОВІ МОЖЛИВОСТІ,
ЩО ВІДКРИВАЮТЬ ПЕРСПЕКТИВИ
vista.org.ua

Реклама дієтичної добавки ГЕПАВІСТА ДЕТОКС®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, № 20. Не є лікарським засобом. Спосіб вживання та рекомендована добова доза: дорослим по 1 таблетці двічі на день за годину до або дві години після прийому їжі, запиваючи склянкою води (200 мл). Приймати протягом 4-6 тижнів. Курс прийому можна проводити двічі на рік або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з текстом етикетування на упаковці. Виробник: ТОВ «Еубіон Корпорейшн», Польща. Інформація призначена тільки для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
1. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1535370215579161>. 2. www.umj.com.ua/uk/publikatsia-74871-rol-ademetionina-v-razvitii-i-progressirovani-chronicheskix-zabolevanij-pecheni1list. 3. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.806249/full>. 4. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/01.ALC.0000108654.77178.03>. 5. <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/3/364>. 6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4538182/>. 7. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0031-1300342>. 8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X04004570>.

УДК 616.36-002-085.851.1:577.1

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.², Бочаров Г.І.¹, Кленіна І.А.¹, Татарчук О.М.¹,
Кислова Р.М.¹, Горбунцова В.І.¹, Петішко О.П.¹

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Зміни маркерів оксидативного стресу та профілю жирних кислот у пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки під впливом комплексного засобу Гепавіста Детокс

Резюме. Мета: визначити вплив комбінованого засобу Гепавіста Детокс на динаміку маркерів оксидативного стресу та вміст поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у сироватці крові пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). **Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 45 хворих на МАСХП, які лікувались у ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Серед досліджених пацієнтів чоловіків було 25 (55,6 %), жінок — 20 (44,4 %), середній вік хворих становив $(51,53 \pm 1,93)$ року. У сироватці крові пацієнтів визначали вміст 8-iso-PGF₂α за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA); рівень малонового діальдегіду (МДА) спектрофотометрично, вміст ПНЖК — за допомогою газової хроматографії. **Результати.** До лікування рівень 8-iso-PGF₂α становив $(454,3 \pm 48,0)$ пг/мл, після — $(209,9 \pm 23,7)$ пг/мл ($p < 0,001$). Частота підвищених значень зменшилася з 86,7 до 51,1 % ($p < 0,0001$). Позитивна динаміка зафіксована у 43,6 % пацієнтів із початково високими рівнями. Концентрація МДА знизилася з $(8,39 \pm 0,37)$ до $(6,53 \pm 0,36)$ мкмоль/л ($p < 0,0001$). Частота підвищених значень зменшилася з 40,0 до 15,6 % з позитивною динамікою у 66,7 % пацієнтів. Виявлено вірогідне підвищення концентрацій α-ліноленової кислоти (з 0,018 до 0,052 мкг/мл; $p < 0,05$) та ейкозапентаєнової кислоти (з 0,015 до 0,022 мкг/мл; $p < 0,05$). Концентрація арахідонової кислоти (омега-6) зросла з 0,017 до 0,027 мкг/мл ($p < 0,05$). Загальна сума ПНЖК зросла з 0,107 до 0,160 мкг/мл. Кореляційний аналіз виявив зворотний зв'язок між рівнем арахідонової кислоти та 8-iso-PGF₂α ($r = -0,38$; $p = 0,028$), а також позитивний зв'язок 8-iso-PGF₂α із жорсткістю печінки (LSM) ($r = 0,54$). Це свідчить про залучення арахідонової кислоти до неферментативного синтезу 8-ізопростанів в умовах оксидативного стресу. Рівень лінолевої кислоти (омега-6) позитивно корелював із 8-iso-PGF₂α ($r = 0,259$; $p = 0,042$), що вказує на її роль у процесах ліпопероксидації. МДА не мав вірогідних кореляцій з ПНЖК. **Висновки.** Комплексний засіб Гепавіста Детокс знижує рівні оксидативного стресу та сприяє відновленню профілю ПНЖК у пацієнтів з МАСХП, що вказує на його потенційну ефективність як антиоксидантного та гепатопротекторного засобу. Визначення 8-iso-PGF₂α, МДА та ПНЖК може бути корисним для оцінки терапевтичної ефективності антиоксидантної терапії при МАСХП та моніторингу прогресування хвороби.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; оксидативний стрес; 8-ізопростан; малоновий діальдегід; поліненасичені жирні кислоти; глутатіон; S-аденозилметіонін

Вступ

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), що нещодавно замінила термін «неалкогольна жирова хвороба печінки», є провідною причиною хронічних захворювань печінки у світі, охоплюючи понад 25 % дорослого населення [1, 2]. Характерною ознакою МАСХП є накопичення жиру в гепатоцитах у поєднанні з метаболічною дисфункцією, яка супроводжується запаленням, оксидативним стресом і фіброзом [3, 4].

Встановлено, що ліпідна пероксидація відіграє ключову роль у патогенезі МАСХП [5]. У процесі перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) утворюються токсичні сполуки, зокрема малоновий діальдегід (МДА) і 8-iso-PGF2 α (8-ізопростан), які є маркерами оксидативного стресу та пошкодження клітин [6–8].

Особливо важливо, що 8-iso-PGF2 α утворюється неферментативним шляхом з арахідонової кислоти (АА) і мають вазоактивні та запальні властивості, що посилює гепатоцелюлярну дисфункцію [9]. ПНЖК, зокрема n-6 ліолева (LA) та n-3 докозагексаєнова кислота (DHA), не лише виконують структурну функцію у мембранах клітин, але й беруть участь у регуляції запальних і антиоксидантних процесів. Сучасні дослідження демонструють зниження рівнів ПНЖК у плазмі крові пацієнтів з МАСХП, що асоціюється з більш тяжким перебігом хвороби та поглибленням ліпідного дисбалансу [10]. Крім того, надмірне накопичення продуктів ліпопероксидації, таких як 8-iso-PGF2 α та МДА, активує фероптоз — форму залізоалежної клітинної загибелі, яка посилює прогресування стеатогепатиту. Таким чином, біомаркери перекисного окиснення ліпідів можуть слугувати як діагностичними індикаторами тяжкості МАСХП, так і мішенями для потенційної терапії [4, 5].

На сьогодні 8-iso-PGF2 α та МДА розглядаються як найбільш чутливі та специфічні біомаркери *in vivo* оцінки перекисного окиснення ліпідів, гепатоцелюлярного ушкодження та фіброзу печінки [10, 11]. МДА є традиційним біохімічним маркером кінцевого етапу ліпопероксидації, що активно використовують у клінічних та експериментальних дослідженнях. За даними авторів, підвищений рівень МДА у крові пацієнтів із МАСХП вірогідно корелює з активністю амінотрансфераз та показниками жорсткості печінкової тканини за результатами еластографії (liver stiffness measurement — LSM) [2, 3]. Авторами зроблено припущення, що ці зміни зумовлені виснаженням ендogenous антиоксидантного захисту, зокрема дефіцитом глутатіону. Методика, яка заснована на реакції з тіобарбітуровою кислотою, широко використовується для кількісного визначення МДА, хоча її специфічність є обмеженою, що потребує додаткового підтвердження більш специфічними та чутливими методами.

ПНЖК відіграють ключову роль у регуляції запальних та антиоксидантних процесів при метаболічній патології печінки та виступають модифікаторами запалення при МАСХП. У роботах авторів [12, 13] наголошується, що омега-3 ПНЖК (α -ліноленова кислота (ALA), ейкозапентаєнова кислота (EPA)) чинять протизапальний ефект, індукують синтез резолвінів та збільшують чутливість до інсуліну. Водночас надмірне

надходження омега-6 ПНЖК, зокрема лінолевої та арахідонової кислот, сприяє синтезу прозапальних ейкозаноїдів (через COX/LOX-шляхи), стимулює персистуюче запалення та прогресування стеатогепатиту [14, 15].

Огляд Le Zhang і Yang (Biocell, 2025) узагальнює дані щодо ролі мітохондріального джерела реактивних форм кисню (ROS) у розвитку МАСХП. Автори описують, що ключовими механізмами ушкодження є порушення β -окиснення, втрата цілісності кардіоліпіну, дисфункція ендоплазматичного ретикулу. Ці процеси активують каскад окисного стресу, запалення та фіброгенезу. Крім того, доведено, що активація сигнальних шляхів Nrf2/NF- κ B за рахунок антиоксидантної терапії (наприклад, введення N-ацетил-L-цистеїну) призводить до зниження рівнів 8-iso-PGF2 α та МДА у крові [15]. Відповідно до сучасних концепцій МАСХП є мультисистемним захворюванням, що супроводжується ліпідним дисбалансом, оксидативним стресом, хронічним запаленням, інсулінорезистентністю та фіброзом [16].

Одним із провідних чинників у прогресуванні МАСХП є оксидативний стрес, який виникає внаслідок дисбалансу між продукуванням вільних радикалів та здатністю організму їх нейтралізувати. Надмірне утворення активних форм кисню (reactive oxygen species — ROS) ініціює перекисне окиснення ПНЖК, внаслідок чого генеруються біоактивні токсичні метаболіти — МДА та 8-iso-PGF2 α [17]. Ці сполуки не лише є маркерами ліпопероксидації, а й безпосередньо беруть участь у пошкодженні клітинних мембран, активації прозапальних сигнальних шляхів та індукції фіброгенезу [18].

У пацієнтів із МАСХП спостерігається істотне зниження вмісту омега-3 ПНЖК (ALA, EPA, DHA) при паралельному надлишку фракцій омега-6 (ліолева та арахідонова кислоти), що призводить до порушення ПНЖК-балансу, посилення запалення, стимуляції синтезу прозапальних ейкозаноїдів [17].

Хоча роль оксидативного стресу у прогресуванні МАСХП не викликає сумнівів, актуальними є кілька важливих питань:

- які саме біомаркери перекисного окиснення ліпідів є показовими для оцінки перебігу/тяжкості МАСХП;
- чи корелюють зміни рівнів 8-iso-PGF2 α та МДА з показниками жорсткості печінки та ліпідного обміну;
- наскільки ефективними є сучасні антиоксидантні підходи у терапії, спрямовані на корекцію цих показників.

Попри численні дослідження, все ще недостатньо вивченими залишаються питання комплексного впливу антиоксидантної терапії на спектр ПНЖК, рівень процесів перекисного окиснення ліпідів та функціональний стан печінки, показники жорсткості печінки та дисліпідемії. У цьому контексті особливу наукову та практичну цінність має вивчення динаміки маркерів оксидативного стресу (8-iso-PGF2 α , МДА) та спектра ПНЖК у сироватці крові пацієнтів із МАСХП під впливом комплексного засобу Гепавіста Детокс як потенційного антиоксидантного та гепатопротекторного агента.

Мета дослідження: визначити вплив комбінованого засобу Гепавіста Детокс на динаміку маркерів оксидативного стресу та вміст поліненасичених жирних кислот у сироватці крові пацієнтів з МАСХП.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 45 хворих на МАСХП, які лікувались у ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», діагноз встановлювався за критеріями EASL 2023 року. Серед досліджених пацієнтів чоловіків було 25 (55,6 %), жінок — 20 (44,4 %), середній вік пацієнтів становив $(51,53 \pm 1,93)$ року. Для встановлення діагнозу МАСХП необхідна наявність у пацієнта стеатозу печінки та одного із 5 кардіометаболічних факторів ризику, які включають: збільшення індексу маси тіла або окружності талії; порушення метаболізму глюкози; артеріальну гіпертензію; високий рівень тригліцеридів та низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

До участі в дослідженні були залучені виключно пацієнти, які підписали інформовану згоду та повністю відповідали критеріям включення, при цьому не маючи жодного з критеріїв виключення.

Критерії включення: вік пацієнтів від 18 до 65 років; наявність МАСХП; ознаки стеатозу печінки за даними еластометрії та еластографії печінки; згода хворого на участь в обстеженні. Критерії виключення: конкуруючі захворювання печінки (вірусні, алкогольні, автоімунні, біліарні тощо); тяжкі ураження інших органів та систем; ендокринна патологія, включаючи інсулінозалежний та некомпенсований інсулінонезалежний цукровий діабет I та II типу.

Усім залученим пацієнтам провели комплексне обстеження, що включало клінічний огляд, лабораторні аналізи та інструментальні дослідження як до, так і після прийому досліджуваного комплексного засобу. Для оцінки ступеня жирової дистрофії (стеатозу) печінки та визначення рівня фіброзу використовували транз'єнтну еластографію та стеатометрію з визначенням контрольованого показника атенуації ультразвуку (controlled attenuation parameter — CAP). Ці вимірювання здійснювались за допомогою апарату FibroScan® 502 touch (Echosens, Paris, France) з обчисленням показника жорсткості печінки (LSM, кПа).

Пацієнти отримували комплексний засіб Гепавіста Детокс по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 45 днів. Гепавіста Детокс — це дієтична добавка до раціону харчування, спрямована на нормалізацію функції печінки. Кожна таблетка Гепавіста Детокс містить 2 основні елементи: S-аденозилметіонін — 400 мг, глутатіон — 250 мг, а також допоміжні речовини: крохмаль, мікрокристалічну целюлозу, дикальцію фосфат, манітол, лактозу, повідон К-30, гідроксипропіл метилцелюлозу, магнію стеарат, тальк, натрію крохмаль гліколят, червоний оксид заліза. Виробник комплексного засобу Гепавіста Детокс — Eubion Corporation Sp.z.o.o., Польща. Рекомендований спосіб застосування — по 1 таблетці двічі на день за годину до або дві години після прийому їжі, запиваючи склянкою води (200 мл), тривалість становила 4–6 тижнів, потім проводились контрольні дослідження (клінічна оцінка, лабораторні та інструментальні дослідження).

Визначення концентрації 8-ізо-PGF2 α у сироватці крові проводили методом ELISA за допомогою наборів-реагентів фірми MyBiosource, виробник Detection,

США (діапазон вимірювання 15 625–1000 пг/мл). Цей метод ґрунтується на принципі конкурентного імуноферментного аналізу (ELISA). У цьому аналізі мікротитрова плашка попередньо сенсibilізована 8-ізо-PGF2 α . У процесі інкубації 8-ізо-PGF2 α , присутній в досліджуваному зразку або стандарті, конкурує з іммобілізованим 8-ізо-PGF2 α на поверхні лунки за зв'язування з обмеженою кількістю біотинільованих антитіл, специфічних до 8-ізо-PGF2 α .

Після стадії зв'язування надлишок незв'язаного кон'югату і компоненти зразка/стандарту видаляються шляхом промивання. Визначення концентрації 8-ізо-PGF2 α у зразках здійснюється шляхом порівняння отриманих значень оптичної густини зі стандартною калібрувальною кривою. Контрольну групу становили 10 відносно здорових осіб.

У сироватці крові пацієнтів визначали вміст метильованих ефірів поліненасичених жирних кислот, які були розділені та ідентифіковані за допомогою газового хроматографа Chromatek-Crystal 5000, що прямо пропорційно відповідало вмісту відповідних жирних кислот у сироватці крові. Площі під піками були розраховані за допомогою програми-інтегратора Chromatek, підключеної до газового хроматографа. Ідентифікацію кожного метилового ефіру жирної кислоти проводили шляхом порівняння їх часу утримання з часом їхнього відповідного стандарту. Використовували стандарти метилових ефірів жирних кислот фірми Rastek, США. Контрольну групу становили 16 відносно здорових осіб.

Стан системи перекисного окиснення ліпідів оцінювали за концентрацією вторинного продукту в крові — МДА. Вміст МДА у крові визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні МДА з 2-тіобарбітуровою кислотою за методикою Л.М. Овсянникової (2002). Контрольну групу становили 10 умовно здорових осіб з референтними значеннями від 2,7 до 7,9 мкмоль/л.

Дослідження проведено з дотриманням ключових біоетичних принципів, викладених у Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.) та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних засад медичних досліджень за участю людини. Етичне схвалення дослідження підтверджено комісією з медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1. Перевірка відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводилася за критерієм Шапіро — Уїлка, перевірка гіпотези про рівність дисперсій — за тестом Левена. За умов нормального розподілу даних для опису кількісних даних використовувалися середня арифметична (M), стандартна похибка середньої величини (m), стандартне відхилення (SD). За умов нормального розподілу та рівності дисперсій для порівняння безперервних даних у різних групах використовували критерій Стюдента (t), у протилежному випадку — критерій Манна — Уїтні (U). Для порівняння кількісних показників до та після лікування використовували критерій Вілкоксона. Для

оцінки парних якісних даних застосовували критерій Мак-Немара. Для аналізу взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

Результати дослідження

Важливим показником оксидативного стресу є 8-iso-PgF2α — ізомер простагландину F2, який вважається золотим стандартом для визначення оксидативного стресу *in vivo*. Вимірювання маркерів оксидативного стресу *in vivo* є складним завданням, оскільки більшість оксидантів є короткоживучими сполуками, що ускладнює їх ідентифікацію. Проте дослідження 8-iso-PgF2α дає змогу ефективно оцінювати ці процеси завдяки стабільності даного показника у сироватці крові [14].

Аналіз отриманих даних показав, що до початку лікування комплексним засобом Гепавіста Детокс середній рівень 8-iso-PgF2α становив ($454,3 \pm 48,0$) пг/мл, що значно перевищувало показники контрольної групи (рис. 1).

Після застосування комплексного засобу рівень 8-iso-PgF2α статистично значно знизився до ($209,9 \pm 23,7$) пг/мл ($t = 5,3$ для парних вибірок; $p < 0,001$). До початку лікування підвищений рівень 8-iso-PgF2α спостерігався у 39 (86,7 %) пацієнтів, тоді як після лікування кількість пацієнтів із підвищеним показником зменшилася до 23 (51,1 %) ($p < 0,0001$ за критерієм Мак-Немара). Позитивну динаміку у вигляді зниження цього показника було відзначено у 17 із 39 (43,6 %) пацієнтів, які мали підвищені значення цього показника до початку лікування.

Як відомо, МДА є кінцевим продуктом перекисного окиснення ліпідів, що ініціюється вільними радикалами, збільшення концентрації цього маркера свідчить про інтенсифікацію оксидативного стресу, який може спричинити пошкодження клітинних структур [13].

У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, рівень МДА у крові до початку лікування становив ($8,39 \pm 0,37$) мкмоль/л проти ($6,53 \pm 0,36$) мкмоль/л після лікування ($t = 7,2$; $p < 0,0001$). Це підтверджує позитивний вплив лікування на інтенсивність оксидативного стресу у досліджуваних хворих (рис. 2).

До початку лікування підвищений рівень МДА (вище 7,9 мкмоль/л) спостерігався у 18 із 45 (40,0 %) пацієнтів. Після проведеної терапії кількість хворих із підвищеним показником МДА значно зменшилася,

становлячи 7 з 45 (15,6 %) осіб. Позитивна динаміка, що виражалася у зниженні рівня МДА, була зафіксована у 12 з 18 (66,7 %) пацієнтів, які до лікування мали підвищені значення цього маркера.

Таким чином, отримані результати свідчать, що комплексний засіб Гепавіста Детокс має виражені протизапальні та антиоксидантні властивості. Зниження рівнів як МДА, так і 8-iso-PgF2α у сироватці крові вказує на багатофакторний вплив комплексного засобу, спрямований на ключові ланки патогенезу МАСХП, а саме на зниження інтенсивності оксидативного стресу. Це, ймовірно, сприяє зменшенню пошкодження гепатоцитів, поліпшенню функціонального стану печінки та потенційному уповільненню прогресування захворювання.

ПНЖК відіграють критично важливу роль у численних фізіологічних процесах, включаючи регуляцію запалення, імунної відповіді, ліпідного обміну та функціонування клітинних мембран. До основних ПНЖК належать: α-ліноленова кислота, ейкозапентаєнова кислота, докозагексаєнова кислота та омега-6 (лінолева кислота, арахідонова кислота) [15].

При МАСХП порушення ліпідного обміну призводять до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах, індукції запалення та оксидативного стресу. Низькі рівні омега-3 ПНЖК та зміни рівня омега-6 ПНЖК у сироватці крові можуть посилювати ці патологічні процеси, сприяючи прогресуванню захворювання до стеатогепатиту та фіброзу. Через важливість ПНЖК для підтримки здоров'я печінки та системного метаболізму дослідження їхньої динаміки у процесі лікування є критично важливим для розуміння механізмів дії лікарських засобів [16].

Динаміку концентрацій окремих фракцій ПНЖК у сироватці крові до та після лікування подано у табл. 1.

Відповідно до отриманих даних виявлено, що середній вміст загальних ПНЖК до лікування становив ($0,107 \pm 0,030$) мкг/мл, що було нижчим за середнє значення контрольної групи умовно здорових осіб ($0,240 \pm 0,016$) мкг/мл. Після курсу лікування комплексним засобом Гепавіста Детокс спостерігалось статистичне підвищення концентрації суми ПНЖК у 1,5 раза до ($0,160 \pm 0,018$) мкг/мл ($p < 0,05$).

Отримані результати підкреслюють той факт, що у пацієнтів з МАСХП до лікування спостерігається глибокий дефіцит вмісту ПНЖК у сироватці крові. Середні значення, близькі до нуля, були виявлені для деяких ок-

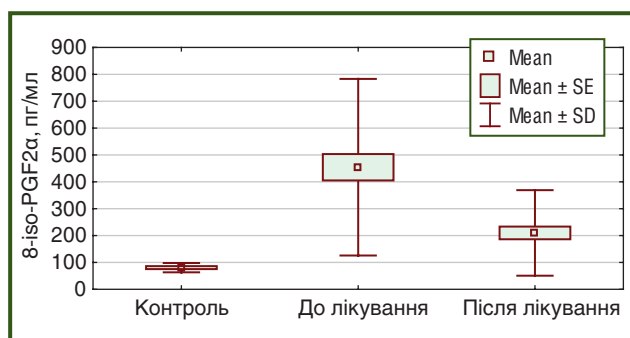


Рисунок 1 — Рівень 8-iso-PgF2α у сироватці крові хворих на МАСХП до та після лікування

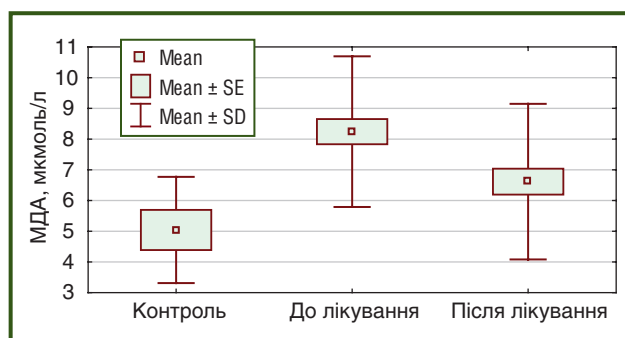


Рисунок 2 — Рівень МДА у крові хворих на МАСХП до та після лікування

Таблиця 1 — Динаміка спектра поліненасичених жирних кислот у сироватці крові (мкг/мл) у пацієнтів з МАСХП до та після лікування комплексним засобом Гепавіста Детокс ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n = 16)	До лікування (n = 45)	Після лікування (n = 45)	Рівень статистичної різниці показників до та після лікування, p
α -ліноленова кислота (ALA, C18:3, омега-3)	0,061 $\pm$ 0,020	0,018 $\pm$ 0,063	0,052 $\pm$ 0,016	< 0,05
Ейкозапентаєнова кислота (EPA, C20:5, омега-3)	0,05 $\pm$ 0,02	0,015 $\pm$ 0,080	0,022 $\pm$ 0,95	< 0,05
Ейкозатрієнова кислота (DGLA, C20:3, омега-6)	0,039 $\pm$ 0,010	0,028 $\pm$ 0,001	0,031 $\pm$ 0,007	> 0,05
Арахідонова кислота (AA, C20:4, омега-6)	0,030 $\pm$ 0,022	0,017 $\pm$ 0,016	0,027 $\pm$ 0,012	< 0,05
Лінолева кислота (LA, C18:2, омега-6)	0,06 $\pm$ 0,01	0,029 $\pm$ 0,014	0,023 $\pm$ 0,004	> 0,05
Сума ПНЖК	0,240 $\pm$ 0,016	0,107 $\pm$ 0,030	0,160 $\pm$ 0,018	> 0,05

ремих ПНЖК, що є свідченням порушень у метаболізмі жирних кислот та/або недостатнього їх надходження з їжею, що часто асоціюється з патогенезом захворювання. Низькі рівні омега-3 ПНЖК у сироватці крові, зокрема ейкозапентаєнної та докозагексаєнної кислот, за даними дослідників, є критичним фактором ризику прогресування запалення та фіброзу печінки.

Серед омега-3 ПНЖК особливо значуще підвищення в 1,5 раза було відмічено для ейкозапентаєнної кислоти та в 2,9 раза для α -ліноленової кислоти ($p < 0,05$). Зростання концентрації омега-3 ПНЖК — α -ліноленової та ейкозапентаєнної кислоти — є особливо важливим діагностично позитивним фактором після проведеного лікування. Ці кислоти є потужними протизапальними агентами, що здатні зменшувати синтез прозапальних цитокінів, поліпшувати чутливість до інсуліну та запобігати стеатозу та фіброзу у печінці. Відновлення дефіциту цих кислот може мати прямий терапевтичний ефект на клітинному та молекулярному рівнях, знижуючи ліпотоксичність і запальну відповідь.

Серед омега-6 ПНЖК зростання концентрації спостерігалось для арахідонової кислоти в 1,6 раза порівняно з групою пацієнтів до лікування. Хоча деякі метаболіти омега-6 ПНЖК можуть мати прозапальну дію (наприклад, з арахідонової кислоти синтезуються прозапальні ейкозанойди), баланс між омега-3 та омега-6 є ключовим. Підвищення концентрації α -ліноленової та ейкозатрієнної кислот, які є попередниками арахідонової кислоти, може вказувати на поліпшення загального метаболізму ПНЖК в організмі пацієнтів. Зокрема, арахідонова кислота важлива для імунної відповіді та функціонування клітинних мембран. Зростання її рівня разом зі зростанням омега-3 ПНЖК може свідчити про збалансовану модуляцію ліпідного профілю, а не про одностороннє збільшення її концентрації у сироватці крові.

Отже, спостерігалось статистично значуще збільшення як загального пулу ПНЖК у сироватці крові, так і окремих фракцій омега-3 та омега-6 жирних кислот після курсу терапії комплексним засобом Гепавіста Детокс. Він, можливо, посилює ендогенний синтез ПНЖК (за умови того, що пацієнти не отримували додаткових джерел ПНЖК під час лікування) або поліпшує їх мобілізацію та розподіл в організмі. Загальне поліпшення спектра ПНЖК у сироватці крові після

лікування Гепавіста Детокс корелює з можливими механізмами дії комплексного засобу, спрямованими на нормалізацію функцій гепатоцитів, поліпшення обміну ліпідів та зниження запального навантаження. Це підтверджує, що корекція ліпідного обміну є одним із важливих аспектів успішної терапії МАСХП.

Під час лікування відмічена позитивна динаміка зі зменшення рівня маркерів оксидативного стресу — МДА та 8-iso-PGF2 α — у сироватці крові. Зниження МДА зафіксовано у 66,7 %, 8-iso-PGF2 α — у 43,6 % хворих. Це свідчить про певні протизапальні властивості Гепавіста Детокс.

З метою поглибленого вивчення взаємозв'язку між інтенсивністю оксидативного стресу та рівнями окремих фракцій ПНЖК у пацієнтів із МАСХП було проведено кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена. Встановлено, що найбільш виражений статистично вірогідний зворотний зв'язок спостерігався між рівнем арахідонової кислоти (AA, C20:4, омега-6) та вмістом 8-iso-PGF2 α у сироватці крові ($r = -0,38$; $p = 0,028$). Це може свідчити про зниження рівня субстрату (AA) на тлі його активного неферментативного перетворення на 8-iso-PGF2 α за умов посиленого оксидативного стресу. Така взаємодія відповідає відомим механізмам неензиматичного циклопероксидування омега-6 ПНЖК у патогенезі МАСХП.

Як видно, простежено кореляцію між 8-iso-PGF2 α у сироватці крові та показником жорсткості LSM ($r = 0,54$), яку подано на рис. 3.

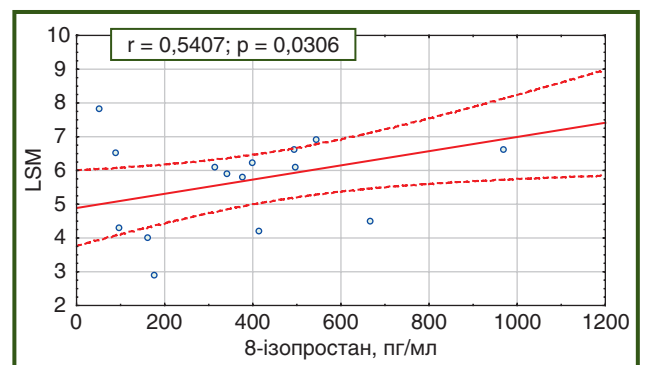


Рисунок 3 — Кореляція рівня 8-iso-PGF2 α та жорсткості печінки у хворих на МАСХП

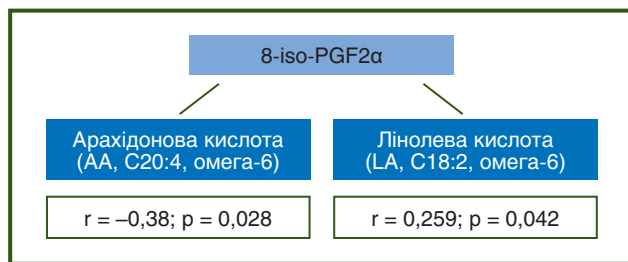


Рисунок 4 — Кореляція рівня 8-iso-PGF2α з поліненасиченими жирними кислотами у сироватці крові хворих на МАСХП

Отримані результати підтверджують взаємозв'язок між інтенсивністю неферментативного перекисного окиснення ліпідів та певними фракціями омега-6 ПНЖК у сироватці крові.

Зокрема, арахідонова та лінолева кислоти у сироватці крові як ключовий субстрат у синтезі 8-iso-PGF2α виявилися чутливими індикаторами змін у профілі ліпопероксидації.

Обговорення

Отримані результати свідчать про суттєву роль дисбалансу ПНЖК та індукованого ним оксидативного стресу у патогенезі МАСХП. Виявлено статистично значуще зворотне кореляційне співвідношення між рівнями арахідонової кислоти, лінолевої кислоти (лінолева кислота, C18:2, омега-6) та 8-iso-PGF2α. За умов інтенсифікації неферментативного перекисного окиснення ліпідів арахідонова кислота активно трансформується в F2-ізопростани, які викликають гепатоцелюлярне ушкодження та стимулюють фіброгенез. Згідно з даними дослідників [15], арахідонова кислота є найбільш реакційно здатною серед омега-6 ПНЖК у контексті ліпопероксидації, а її окиснені похідні, зокрема 8-iso-PGF2α, активують про-запальні сигнальні шляхи, включаючи NF-κB.

У цьому контексті важливо, що зниження рівня 8-iso-PGF2α після лікування комплексним засобом Гепавіста Детокс супроводжувалося тенденцією до нормалізації вмісту ПНЖК, що може свідчити про опосередкований вплив комплексного засобу на баланс між омега-6 та омега-3 жирними кислотами. Це відповідає спостереженням F. Xu та співавт. [16], які показали, що терапевтична корекція ПНЖК-профілю з переважанням омега-3 може зменшити оксидативне навантаження та поліпшити метаболічний статус печінки. Особливу увагу слід звернути на зростання рівнів α-ліноленої та ейкозапентаєнової кислот у сироватці крові після курсу лікування, що потенційно пояснює зниження маркерів оксидативного стресу.

Водночас кореляційний аналіз МДА та ПНЖК виявився статистично незначущим. Це свідчить про те, що МДА як неспецифічний кінцевий продукт перекисного окиснення ліпідів менш чутливий до змін ПНЖК-профілю на ранніх етапах захворювання. Подібні висновки зроблено в дослідженні A. Nliwa та співавт. [17], які показали, що МДА демонструє кращу асоціацію з тяжкістю фіброзу, аніж із рівнями окремих ПНЖК. Водночас A. Seidita та співавт. [18] підкреслюють, що МДА бере участь у формуванні білково-ліпідних аддуктів,

які спричиняють хронічне ушкодження гепатоцитів при МАСХП.

З огляду на загальну патофізіологію МАСХП комбінація зниження 8-iso-PGF2α, нормалізації ПНЖК-профілю та тенденції до зменшення МДА дозволяє розглядати запропоноване лікування комплексним засобом Гепавіста Детокс як потенційно ефективне для пригнічення ключових патологічних ланок прогресування захворювання. Зокрема, глутатіон та S-аденозилметіонін (SAMe) як складники комплексного засобу демонструють антиоксидантні, мембраностабілізуючі та метил-донорні властивості, що узгоджується з сучасними настановами щодо ведення пацієнтів із МАСХП [10, 11].

Подальші дослідження з більшими вибірками, вивченням динаміки сигнальних каскадів та рівнів ендогенних антиоксидантів (глутатіон (GSH), супероксид-дисмутаза (SOD), глутатіонпероксидаза (GPx)), а також включенням генетичних маркерів чутливості до ліпопероксидації дозволять поглибити розуміння механізмів терапевтичної дії та персоналізувати підходи до лікування МАСХП.

Висновки

1. У пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатичною хворобою печінки відзначено вірогідне підвищення рівнів маркерів оксидативного стресу — 8-iso-PGF2α та МДА — у крові, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації та наявність системного оксидативного стресу.

2. Після курсу терапії комплексним засобом Гепавіста Детокс, що містить S-аденозилметіонін та глутатіон, спостерігалось статистично значуще зниження рівня 8-iso-PGF2α у сироватці крові на 43,6 %.

3. За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний зворотний зв'язок між рівнем 8-iso-PGF2α та вмістом арахідонової кислоти у сироватці крові ($r = -0,33$; $p = 0,028$), що вказує на специфічне перетворення омега-6 ПНЖК у неферментативному ізопростаногенезі.

4. На фоні застосування комплексного засобу Гепавіста Детокс відзначено збільшення загального вмісту ПНЖК у сироватці крові в 1,5 раза, зокрема α-ліноленої та ейкозапентаєнової кислот. Такі зміни можуть свідчити про відновлення гомеостазу жирних кислот та протизапальну, антиоксидантну дію комплексного засобу.

5. Отримані дані свідчать про доцільність визначення біомаркерів 8-iso-PGF2α, МДА, а також спектра ПНЖК у крові для системної оцінки ефективності антиоксидантної терапії при МАСХП та відкривають перспективи для персоналізованого підходу до моніторингу прогресування МАСХП.

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Будзак І.Я. — аналіз та обговорення отриманих даних; Бочаров Г.І. — аналіз даних зсувно-хвильової еластографії; Кленіна І.А. — виконання та аналіз хроматографічних, біохімічних до-

сліджень, оформлення статті; Татарчук О.М. — виконання та аналіз імуноферментативних досліджень; Кіслова Р.М. — виконання інструментальних досліджень; Горбунцова В.І. — клінічний відбір та ведення хворих; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу.

Список літератури

1. Pipitone RM, et al. MAFLD: a multisystem disease. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*. 2023. Vol. 14. P. 20420188221145549. <https://doi.org/10.1177/20420188221145549>.
2. Stepanov Y, Didenko V, Petishko O, Galinska A. Application of non-invasive methods of assessment of steatosis and fibrosis in chronic diffuse liver diseases of various etiologies. *Гастроентерологія*. 2023. Т. 57, № 2. С. 90-95. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.57.2.2023.537>.
3. Степанов Ю.М. та ін. Покращення верифікації фіброзу печінки за допомогою нових малоінвазивних маркерів у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. *Медичні перспективи*. 2022. Т. 27, № 4. С. 100-114. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.4.271181>.
4. Zhao J, et al. MAFLD as part of systemic metabolic dysregulation. *Hepatology international*. 2024. Vol. 18(Suppl 2). P. 834-847. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10660-y>.
5. Kaya E, Yilmaz Y. Metabolic-associated Fatty Liver Disease (MAFLD): A Multi-systemic Disease Beyond the Liver. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2022. Vol. 10, No 2. P. 329-338. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00178>.
6. Liu J, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2022. Vol. 20, No 3. P. e573-582. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.02.030>.
7. Alem SA, et al. Hepatologists' Awareness and Knowledge of NAFLD and the Familiarity with Renaming NAFLD to MAFLD. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2024. Vol. 24, No 12. P. 1445-1453. <https://doi.org/10.2174/1871530323666221028154159>.
8. Kang SH, et al. From nonalcoholic fatty liver disease to metabolic-associated fatty liver disease: Big wave or ripple? *Clinical and molecular hepatology*. 2021. Vol. 27, No 2. P. 257-269. <https://doi.org/10.3350/cmh.2021.0067>.
9. Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis RG. Interplay between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and chronic kidney disease: Epidemiology, pathophysiologic mechanisms, and treatment considerations. *World journal of gastroenterology*. 2022. Vol. 28(39). P. 5691-5706. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i39.5691>.
10. Baden KER, et al. S-Adenosylmethionine (SAME) for Liver Health: A Systematic Review *Nutrients*. 2024. Vol. 16(21). P. 3668. <https://doi.org/10.3390/nu16213668>.
11. Hristov BD. The Role of Glutathione Metabolism in Chronic Illness Development and Its Potential Use as a Novel Therapeutic Target. *Cureus*. 2022. Vol. 14, No 9. P. e29696. <https://doi.org/10.7759/cureus.29696>.
12. Giacomo DiC, et al. Natural Compounds and Glutathione: Beyond Mere Antioxidants. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023. Vol. 12, No 7. P. 1445. <https://doi.org/10.3390/antiox12071445>.
13. Tutino V, et al. Significant Increase in Oxidative Stress Indices in Erythrocyte Membranes of Obese Patients with Metabolically-Associated Fatty Liver Disease. *Journal of personalized medicine*. 2024. Vol. 14, No 3. P. 315. <https://doi.org/10.3390/jpm14030315>.
14. Smirne C, et al. Oxidative Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Livers*. 2022. Vol. 2, No 1. P. 30-76. <https://doi.org/10.3390/livers2010003>.
15. Hliwa A, et al. The Role of Fatty Acids in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No 13. P. 6900. <https://doi.org/10.3390/ijms22136900>.
16. Xu F, et al. The effects of saturated and unsaturated fatty acids on MASLD: a Mendelian randomization analysis and in vivo experiment. *European journal of nutrition*. 2024. Vol. 64, No 1. P. 52. <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03560-2>.
17. Hliwa A, et al. Alterations of the Fatty Acid Profile and the Expression of Genes Related to FA Metabolism in Cirrhotic Liver Tissue. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25, No 15. P. 8115. <https://doi.org/10.3390/ijms25158115>.
18. Seidita A, et al. Oxidative Stress as a Target for Non-Pharmacological Intervention in MAFLD: Could There Be a Role for EVOO? *Antioxidants*. 2024. Vol. 13, No 6. P. 731. <https://doi.org/10.3390/antiox13060731>.

Отримано/Received 07.07.2025

Рецензовано/Revised 19.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2025 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Ihor Budzak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

Hennadii Bocharov, Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: genadoctor.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6989-7181>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Oksana Tatchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

Raisa Kyslova, Junior Research Fellow, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: soinishkoray@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7169-8942>

V. Gorbuntsova, Head of the consulting polyclinic, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1931-7599>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept and design of research; Budzak I.Ya. — analysis and discussion of data; Bocharov H.I. — shear wave elastography data analysis; Klenina I.A. — performance and analysis of chromatographic and biochemical studies, preparation of articles; Tatchuk O.M. — performance and analysis of immunological parameters; Kislova R.M. — performance of instrumental studies; Gorbuntsova V.I. — clinical selection of patients; Petishko O.P. — statistical processing of material, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak², H.I. Bocharov¹, I.A. Klenina¹, O.M. Tatarchuk¹, R.M. Kislova¹, V.I. Gorbuntsova¹, O.P. Petishko¹

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Changes in oxidative stress markers and fatty acid profile in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease under the influence of the combined agent Hepavista Detox

Abstract. Objective: to determine the effect of the combined drug Hepavista Detox on the dynamics of oxidative stress markers and serum content of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD).

Materials and methods. The study was conducted in 45 patients with MASLD who were undergoing treatment at the Institute of Gastroenterology of NAMSU. There were 25 men (55.6 %) and 20 women (44.4 %) with an average age of (51.53 ± 1.93) years. In the blood serum of the patients, the content of 8-iso-PGF2 α was determined using enzyme-linked immunosorbent assay; the level of malondialdehyde (MDA) was measured spectrophotometrically, the content of PUFA — using gas chromatography. **Results.** Before treatment, the level of 8-iso-PGF2 α was (454.3 ± 48.0) pg/ml, after — (209.9 ± 23.7) pg/ml ($p < 0.001$). The frequency of elevated values decreased from 86.7 to 51.1 % ($p < 0.0001$). Positive dynamics was recorded in 43.6 % of patients with initially high levels. MDA concentration decreased from (8.39 ± 0.37) to (6.53 ± 0.36) $\mu\text{mol/l}$ ($p < 0.0001$). The frequency of elevated values reduced from 40.0 to 15.6 %, with positive dynamics in 66.7 % of patients. There was a significant increase in the concentrations of α -linolenic acid (from 0.018 to 0.052 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$) and eicosapentaenoic acid (from

0.015 to 0.022 $\mu\text{g/ml}$; $p < 0.05$). The concentration of arachidonic acid (ω -6) increased from 0.017 to 0.027 $\mu\text{g/ml}$ ($p < 0.05$). The total amount of PUFA increased from 0.107 to 0.160 $\mu\text{g/ml}$. Correlation analysis revealed an inverse relationship between the level of arachidonic acid and 8-iso-PGF2 α ($r = -0.38$; $p = 0.028$), as well as a positive relationship of 8-iso-PGF2 α with liver stiffness ($r = 0.54$). This indicates the involvement of arachidonic acid in the non-enzymatic synthesis of 8-isoprostanes under oxidative stress. The level of linoleic acid (ω -6) positively correlated with 8-iso-PGF2 α ($r = 0.259$; $p = 0.042$), indicating its role in the processes of lipoperoxidation. MDA had no significant correlations with PUFA. **Conclusions.** The combined drug Hepavista Detox reduces the levels of oxidative stress and promotes the restoration of the PUFA profile in patients with MASLD indicating its potential effectiveness as an antioxidant and hepatoprotective agent. The evaluation of 8-iso-PGF2 α , MDA and PUFA may be useful for assessing the therapeutic efficacy of antioxidant therapy in MASLD and monitoring disease progression.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; oxidative stress; 8-isoprostane; malondialdehyde; polyunsaturated fatty acids; glutathione; S-adenosylmethionine

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Taste impairment in obese children: genetic aspects of reception

Abstract. Background. Numerous single nucleotide variants (SNV) of the taste 2 receptor member 38 (TAS2R38) gene determine the formation of individual characteristics of bitter taste perception. The aim: to study the association of SNV rs10246939, rs1726866, rs713598 of the TAS2R38 gene with the risk of metabolically unhealthy obesity (MUO) in children. **Materials and methods.** Four hundred children aged 6–18 years were examined, of which 350 with obesity were treated. The control group was represented by 50 children without obesity. Among obese children, two observation subgroups were formed: MUO ($n = 204$) and metabolically healthy obesity (MHO) ($n = 146$). The level of taste preferences was determined by the FBPQ. The level of basal glycemia, insulinemia was studied by immunochemical method with electro chemiluminescent detection, high-density lipoproteins and triglycerides — by enzymatic-colorimetric method in the Synevo (Ukraine). SNVs of the TAS2R38 gene were identified by whole-genome next-generation sequencing in 52 patients at the CeGat laboratory (Germany). **Results.** The mean levels ($M \pm m$) of taste preferences in the comparison groups according to the FBPQ were significantly different for sweet (in obese children — (3.36 ± 0.08) points, while in the control group (3.74 ± 0.07) points, $p < 0.002$) and bitter tastes (in obese children it was (2.77 ± 0.15) points, while in the control group (3.37 ± 0.15) points, $p < 0.00013$). The mean levels of taste preferences in children with MUO compared to those with MHO were significantly different for bitter tastes — (2.75 ± 0.12) points versus (3.24 ± 0.05) points, respectively, $p < 0.02$. We identified four SNVs in the TAS2R38 gene: rs713598, rs1726866, rs10246939, rs145970530. **Conclusions.** CG genotype of rs713598 in the TAS2R38 gene is associated with an increased risk of developing MUO and cardiometabolic disorders.

Keywords: children; obesity; single nucleotide variants; taste 2 receptor member 38

Introduction

The recognition of the five basic tastes (salty, sour, sweet, umami, and bitter) is carried out by special taste receptors (taste receptors — TASR) located on the cytoplasmic membranes of the taste papilla cells of the tongue. The reception of sweet, umami, and bitter tastes is mediated by G protein-coupled receptors (GPCRs), while the recognition of salty and sour tastes is mediated by specialized ion channels [1, 2]. Taste buds contain three types of taste epithelial cells. Type I is represented by glial-like cells, type II by receptor cells, and type III by presynaptic epithelial cells. Type II and III taste epithelial cells mediate the transmission of specific tastes. Type II cells express receptors related to GPCRs, while type III cells contain specialized ion channels [3].

TASR receptor genes, which are related to GPCRs, form two families: taste receptor family 1 (TAS1R) and taste receptor family 2 (TAS2R). The TAS1R family consists of three genetic representatives TAS1R1, TAS1R2 and TAS1R3 [4, 5].

The interaction of TAS1R family proteins determines the recognition of L-amino acids. Thus, the TAS1R1/TAS1R3 receptor complex recognizes the taste of umami; and the TAS1R2/TAS1R3 complex recognizes the taste of sweet. TAS2R receptors are responsible for the perception of bitter taste. In humans, 25 genes and 8 pseudogenes of TAS2R have been identified [5–7].

Bitter taste perception plays an extremely important role in the eating behavior of humans and animals. It is believed that bitter taste is a marker of food toxins, and its recognition allows you to avoid the consumption of harmful foods. It has been established that the perception of bitter taste is involved in the formation of food preferences, affects metabolic processes and the development of adipose tissue. Numerous variants of the TAS2R genes determine the formation of individual characteristics of the perception of bitter taste, which can lead to the development of both obesity and its various phenotypes, especially in children [6–11].

Obesity is highly associated with the development of low-level inflammation and metabolic disorders, such as insulin resistance, diabetes, dyslipidemia, atherosclerosis, arterial hypertension, vitamin D deficiency. Currently, two phenotypes are distinguished among cases of polygenic obesity with an increase in total body weight: the first is characterized by the absence of metabolic disorders and is called metabolically healthy obesity (MHO), and the second, associated with metabolic complications of obesity, is known as metabolically unhealthy obesity (MUO). In contrast to the MHO phenotype, which is mainly caused by changes in the activity of genes expressed in the brain ("central" genes), the MUO phenotype is caused by changes in genes, most of which are expressed in peripheral tissues ("peripheral" genes) [12–14].

It has been established that eating behavior features, dynamic changes in total body weight and adipose tissue mass are associated with single nucleotide variants (SNV) of bitter taste receptor genes, in particular, the *TAS2R38* gene (taste 2 receptor member 38) along with other SNVs of the following genes: *5-HT2C*, *ACSL5*, *ADIPOQ*, *APOA-1*, *APOE*, *BDNF*, *CAMKK2*, *CAT*, *CD36*, *CD40L*, *CG*, *CLOCK*, *CNR1*, *DIO2*, *ESR1*, *FABP-2*, *FKBP5*, *FTO*, *GCH1*, *GHRL*, *GHSR*, *GLP-1R*, *IL-6*, *LEP223*, *LEP656*, *LYPAL-1*, *MBOAT7*, *MC4R*, *NPY*, *OBPIIa*, *PGC1a*, *PNPLA3*, *PTEN*, *TCF7L2*, *TM6SF2*, *TRPV1*, *UCP2*, *UCP3* [15–17].

To date, it has been demonstrated that the SNV of the "peripheral" type of the *TAS2R38* gene is associated with the level of body mass index (BMI) in obese patients. The risk of developing MUO is highly associated with the SNV rs1726866 (G>A) of the *TAS2R38* gene, and BMI is inversely related to the level of taste perception of bitter foods [18–20].

However, studies related to the study of the relationships between SNVs of the *TAS2R38* gene with taste preferences and indicators of physical development demonstrate rather contradictory results.

The aim. The aim was to study the association of SNV rs10246939, rs1726866, rs173598 of the taste 2 receptor member 38 gene with the risk of developing metabolically unhealthy obesity in children.

Materials and methods

Ethical approval. Participants provided written informed consent, and research protocols and procedures were approved according to the ethical standards of the Declaration of Helsinki 2013 and by the Human Research Ethics Committee (ethical approval DSMU/EC/19/1107). Time of data collection: January 2020 — February 2024.

Informed consent. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Study design. Observational, analytical, longitudinal, cohort study [21].

Inclusion criteria. Polygenic obesity (BMI $\geq$ 95 percentile), age 6–18 years.

Exclusion criteria. Monogenic and secondary forms of obesity; hereditary syndromes accompanied by obesity; diseases, the treatment of which requires the use of medications that affect the metabolism of carbohydrates and lipids; pregnancy.

Setting. To achieve the goal and solve the research tasks, we examined 400 children aged 6–18 years, of which 350 children with obesity were treated. To verify the diagnosis,

the classification of obesity recommended in clinical practice was used: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1732 of 24.09.2022 About the approval of Standards medical assistance "Obesity in children". The control group was represented by 50 children without obesity.

Among obese children, whose body mass index exceeded the 95 percentile according to the recommendations of the Identification and prevention of Dietary and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS Study (IDEFICS) consortium with a gender distribution of 47.7 % (167) boys and 52.3 % (183) girls, two observation groups with MUO (n = 204) and MHO (n = 146) were separated.

Criteria for inclusion in the MUO group. The presence of abdominal obesity [22] and two of the following criteria (hyperglycemia and/or hyperinsulinemia; dyslipidemia; systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) above the 90 percentile for a given age, gender and height [23]. Anthropometric data were measured by a nurse in the admission department, the child was in underwear and without shoes. Height (m) was measured using Heightronic Digital Stadiometer® to the nearest 0.01 m. Weight (kg) was measured using Tefal Bodysignal body composition analyzer (France). Waist circumference (WC), hip circumference (HC) was measured using a standardized anthropometric tape, measuring the circumference at the midpoint between the top of the iliac crest and the lower part of the lateral rib cage to the nearest 0.01 m. BMI was converted to SDS by means of the current WHO growth references [24]. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) were measured using a digital oscilometer device, Dinamap ProCare (GE Healthcare).

Immunochemical examination

The studies were carried out in a certified Synevo laboratory (Dnipro, Ukraine). The material for the study was venous blood.

To study carbohydrate metabolism disorders, the level of basal glycemia and insulinemia was determined by immunochemical testing with electro chemiluminescent detection (ECLIA). Obese children were included in the main group with a glycemic level equal to or greater than 5.6 mmol/L and/or they had an increase in insulinemia > 90 percentile according to the percentile curves recommended by the IDEFICS consortium for the European population according to age and gender of the child [25, 26].

To study lipid metabolism disorders, the level of high-density lipoproteins (HDL-C), low density lipoproteins (LDL-C) and triglycerides (TG) was determined by the enzymatic-colorimetric method using kits from Roche Diagnostics (Switzerland) on the analyzer Cobas 6000. Obese children were included in the main group with HDL-C $\leq$ 1.03 mmol/L or less than 10 percentile of the age norm or an increase in $\geq$ 1.7 mmol/L or more than the 90 percentile of the age norm [27].

Psychological research methods

To highlight the predominant taste preferences for the five most important categories (sweet, sour, umami, salty and bitter), a questionnaire was conducted using an adapted version of the IDEFICS Food and Beverage Preferences Questionnaire (FBPQ) on a 5-point scale with the calculation of the average value of the taste preference level and the

analysis of food diaries. The questionnaire consisted of 63 photographs of individual food products. Each subject rated his/her own taste preferences for the corresponding food or beverage on a 5-point Likert scale [28].

Molecular genetic testing

To study the contribution of SNV of the *TAS2R38* gene to the formation of MUO, a molecular genetic study was carried out using next generation whole genome sequencing (NGS) according to the recommendations of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) [29] in 52 patients (31 children from the main group and 21 controls) with venous blood sampling in a certified CeGat laboratory (Tubingen, Germany) using the Illumina CPro[®] certified service provider platform.

Average amount of DNA (μ g) in samples was 0.875. Library preparation: quantity used 50 ng. Library preparation kit: Twist Human Core Exome plus Kit (Twist Bioscience). Sequencing parameters: NovaSeq 6000; 2×100 bp. QC values of sequencing, Q30 value: 96.07 %.

Bioinformatics analysis

Bioinformatic analysis — demultiplexing of the sequencing reads was performed with Illumina bcl2fastq (version 2.20). Adapters were trimmed with Skewer, version 0.2.2 [30]; DNA-Seq: trimmed raw reads were aligned to the human reference genome (hg19-cegat) using the Burrows-Wheeler Aligner, BWA-mem version 0.7.17-cegat [31–34].

ABRA, version 2.18 and Genotype Harmonizer v.1.4.20 were used for local restructuring of readings in target regions to improve more accurate detection of indels in the genome during mutagenesis [35, 36].

Reference sequence obtained from the National Center for Biotechnology Information RefSeq database [37].

Statistical analysis

Statistical analysis of the obtained results was carried out using a package of application programs Statistica 6.1 (No. AGAR909E415822FA) with help a personal computer based on an Intel processor Pentium 4 and using the Python v3.11.5 programming language (<https://www.python.org/downloads>). The statistical hypothesis testing method was

performed in the Python software package version 3.8.10 in the Visual Studio Code integrated development environment version 1.81.1. The assessment of the significance of the difference in means in multiple comparisons for quantitative traits with a normal distribution was carried out using one-way analysis of variance (ANOVA) with posterior pairwise comparisons using the Tukey test. Only essential ones were taken into account connections ($p < 0.05$).

Results

The age distribution of patients with polygenic obesity who participated in the survey was characterized by the following features: the proportion of children 6–10 years old (prepubertal period) was 5.6 %, 11–14 years old (early puberty) — 50 %, 15–18 years old (late puberty) — 44.4 %. The MUO phenotype was recorded in 58.3 % of the obese children we examined. In the MUO group, the average age of children was (12.06 ± 0.24) years, and the gender distribution was 50.9 % boys and 49.1 % girls ($p \geq 0.05$). In the MHO group, the average age of the children presented was (10.71 ± 0.28) years, and the gender distribution was 45 % boys and 55 % girls ($p \leq 0.05$).

Clinical and paraclinical characteristics of children with different obesity phenotypes are presented in Table 1.

When studying the levels of taste preferences in the comparison groups according to the FBPQ questionnaire, the average level ($M \pm m$) of taste preferences for sweet in obese children was (3.36 ± 0.08) points, while in the control group — (3.74 ± 0.07) points, $p < 0.002$. The average level of taste preferences for salty taste in the main observation group was (2.95 ± 0.03) points, and in the control group — (3.28 ± 0.04) points, $p < 0.029$. The average level of taste preferences for bitter in obese children was (2.77 ± 0.15) points, while in the control group — (3.37 ± 0.15) points, $p < 0.00013$. The average level of taste preferences for sour and umami among obese and normal weight children did not have a significant difference (Fig. 1).

When studying the levels of taste preferences in different obesity phenotypes according to the five main taste modalities, significant differences were noted for salty and bitter taste. The average level of taste preferences for sweet in children with MUO was (3.40 ± 0.07) points, while in the MHO

Table 1 — Clinical characteristics of patients with obesity phenotypes, $M \pm m$

Indicator	MUO (n = 204)	MHO (n = 146)	Probability, p
BMI, percentile	99.54 ± 0.21	98.74 ± 0.29	0.12
Presence of extreme obesity stage 2 (120–139 % above the 95 percentile), %	19.00 ± 3.92	16.10 ± 3.68	0.06
Presence of extreme obesity stage 3 (140 % above the 95 percentile), %	32.30 ± 4.66	0	0.00001
Waist circumference, percentile	96.65 ± 0.42	93.38 ± 0.82	0.0004
Systolic blood pressure, percentile	83.77 ± 3.05	71.38 ± 3.96	0.014
Diastolic blood pressure, percentile	87.48 ± 2.75	66.33 ± 4.09	0.0006
High-density lipoprotein cholesterol, percentile	30.83 ± 4.04	32.81 ± 2.79	0.68
Triglycerides, percentile	87.70 ± 2.28	80.33 ± 3.63	0.04
Fasting blood glucose, mmol/L	4.15 ± 0.37	3.36 ± 0.48	0.2
Basal insulin, μ U/mL	29.47 ± 1.14	12.53 ± 1.44	0.00001

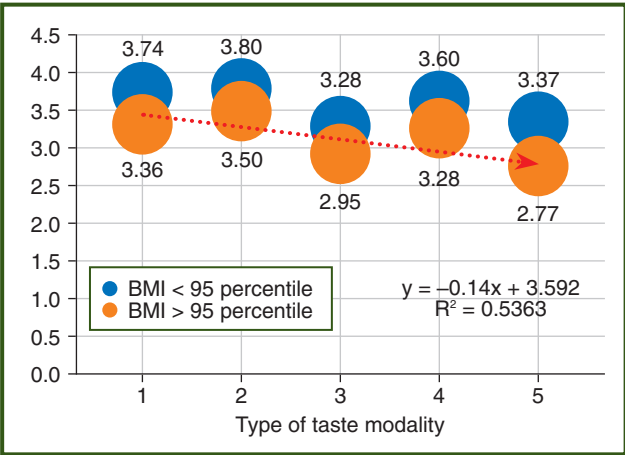


Figure 1 — Average level of taste preferences (points) in children with obesity and physiological body weight: 1 — sweet taste; 2 — sour taste; 3 — salty taste; 4 — umami taste; 5 — bitter taste

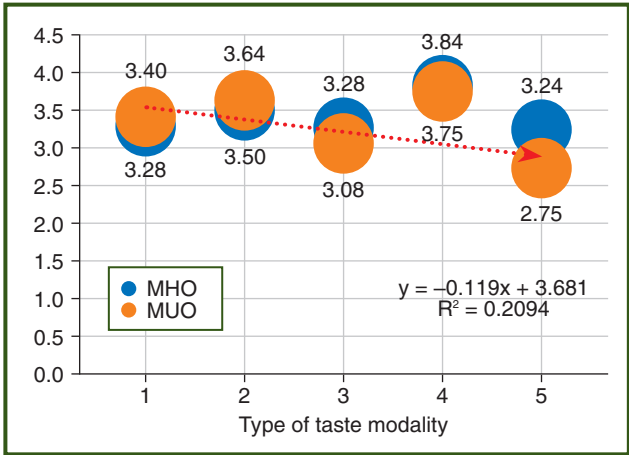
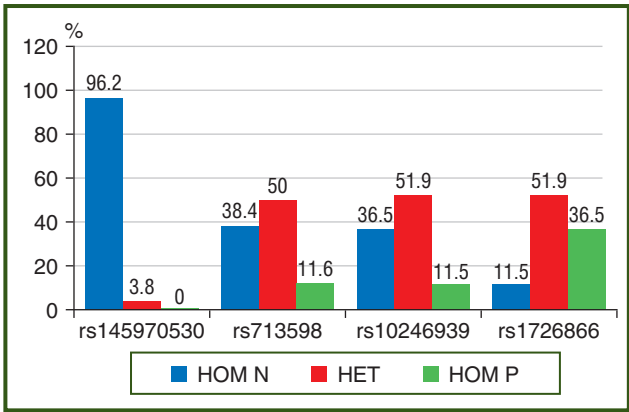


Figure 2 — Average level of taste preferences (points) in children with MUO and MHO: 1 — sweet taste; 2 — sour taste; 3 — salty taste; 4 — umami taste; 5 — bitter taste

group it was (3.28 ± 0.08) points, $p > 0.05$. The average level of taste preferences for sour taste in the MUO phenotype was (3.64 ± 0.06) points, and in the MHO phenotype it was (3.50 ± 0.05) points, $p > 0.05$. The average level of taste preferences for salty taste in the MUO group was (3.08 ± 0.06) points, and in the MHO group it was (3.28 ± 0.04) points, $p = 0.05$. The average level of taste preferences for umami in the MUO group was (3.75 ± 0.06) points, and in the MHO group — (3.84 ± 0.05) points, $p > 0.05$. The average level of taste preferences for bitter in children with MUO was (2.75 ± 0.13) points, while in the control group — (3.24 ± 0.10) points. In children with MUO, the level of taste preferences for this taste modality was lower compared to the group of children with MHO ($t = 2.39$; $p = 0.022$; critical value $t = 2.023$), Fig. 2.

As a result of the study, in sick children with obesity, we identified four SNVs of the *TAS2R38* gene: rs1726866, rs713598, rs145970530, rs10246939; the level of CADD (GRCh37-v1.7) in which is 16.45, 14.97, 5.55, 5.38, respectively (Fig. 3, Table 2).



Notes: HOM N — homozygous variant (absence of nucleotide substitutions); HET — heterozygous variant (single allelic single nucleotide substitution); HOM P — homozygous variant (biallelic single nucleotide substitution).

Figure 3 — The frequency of occurrence of SNV *TAS2R38* gene (%) in children with obesity

Table 2 — Characteristics of SNV types of the *TAS2R38* gene

SNV, ID	Position	GnomAD_maxPOP	Ref	Alt	Consequence	Base change	CADD (GRCh37-v1.7)	Raw-Score	Clinical significance (ClinVar)
rs145970530	141673074	EAS	T	C	Missense	g.5500A>G	5.55	0.29	No data submitted for somatic clinical impact
rs713598*	141673345	EAS	C	G	Missense	c.145G>C	14.97	1.55	No data submitted for somatic clinical impact
rs10246939	141672604	EAS	T	C	Missense	c.886A>G	5.38	0.27	No data submitted for somatic clinical impact
rs1726866	141672705	SAS	G	A	Missense	c.785C>T	16.45	1.91	Benign

Notes: GnomAD_maxPOP — the frequency distribution of *TAS2R38* mutations; EAS, SAS — East Asian, South Asian population groups; Ref — reference allele; Alt — alternative allele; Consequence — functional consequence of the variation in relation to the transcript. The nucleotide changes and position relative to the coding sequence of the affected transcript in HGVS nomenclature: c. CDS Position Reference Base > Alternative Base. Example: c.223A>T (c. — interpretation for DNA coding sequence). This column is empty if the variant is intergenic; CADD — combined annotation dependent depletion; * — SNV *TAS2R38* are associated with MUO; GRCh37-v1.7 — Genome Reference Consortium Human Build 37.

The frequency of the CG rs713598 genotype of the *TAS2R38* gene in the MUO group (OR 1.75; 95% CI 1.1–6.35) was 1.75 times significantly higher than in the MHO group, $p < 0.05$.

Discussion

Numerous genes are involved in the perception of bitter taste in humans (Table 3), but the *TAS2R16* and *TAS2R38* receptor genes play the greatest role [38].

The human *TAS2R38* gene is located on the long arm of chromosome 7, q34. The *TAS2R38* gene is 1143 nucleotide pairs long, contains one exon and has no introns. The

TAS2R38 gene encodes a seven-membrane G-protein-coupled receptor. The *TAS2R38* protein consists of 333 amino acid residues [9, 39]. The most common SNVs of the *TAS2R38* gene are rs713598 G>C (A49P), rs1726866 T>C (V262A) and rs10246939 T>C (I296V) (Fig. 4), which determine the diversity of taste sensitivity to phenylthiocarbamide (PTC), 6-n-propylthioutacyl (PROP) and chemically similar chemicals containing a thiourea fragment (N-C = S) [40].

Alleles encoding the presence of proline, alanine, and valine residues at positions 49 (Pro49), 262 (Ala262), and 295 (Val295), respectively, of the amino acid sequence of the *TAS2R38* bitter taste receptor molecule, are associated with the presence of functional activity of the receptor; and alleles encoding the presence of alanine, valine, and isoleucine residues at positions 49 (Ala49), 262 (Val262), and 295 (Ile 296), respectively, of the amino acid sequence of the *TAS2R38* bitter taste receptor molecule, are associated with the absence of functional activity of the receptor [41]. The molecular model of the *TAS2R38* bitter taste receptor protein is shown in Fig. 5.

The functionally active dominant haplotype, designated by the first letters of the associated amino acid residues in the bitter taste receptor protein *TAS2R38*, is called PAV, and the non-functional recessive haplotype is called AVI. PAV/PAV homozygotes have a high sensitivity to the bitter taste PTC/PROP and have a phenotype known as the super-taster phenotype, while AVI/AVI homozygotes are the least sensitive to bitter taste (non-taster) [43]. Interestingly, the super-taster phenotype in adults is associated with higher alcohol consumption (OR = 5.15; 95% CI [2.66, 9.98]; $p < 0.001$) and tobacco smoking (OR = 1.73; 95% CI [1.24, 2.42]; $p = 0.001$) [41].

Table 3 — Characteristics of human genes of the *TAS2R* family [6]

Gene	Coordinates (GRCh37-v1.7)	Transcript length	# Codons
<i>TAS2R1</i>	5: 9629109–9630463	1355	300
<i>TAS2R3</i>	7: 141463897–141464997	1101	317
<i>TAS2R4</i>	7: 141478242–141479235	994	300
<i>TAS2R5</i>	7: 141490017–141491166	1150	300
<i>TAS2R7</i>	12: 10954131–10955226	1096	319
<i>TAS2R8</i>	12: 10958650–10959892	1243	310
<i>TAS2R9</i>	12: 10961693–10962767	1075	313
<i>TAS2R10</i>	12: 10977916–10978957	1042	308
<i>TAS2R13</i>	12: 11060525–11062161	1637	304
<i>TAS2R14</i>	12: 11090005–11091862	1858	318
<i>TAS2R16</i>	7: 122634759–122635754	996	292
<i>TAS2R19</i>	12: 11174218–11175219	1002	300
<i>TAS2R20</i>	12: 11149094–11150474	1381	310
<i>TAS2R30</i>	12: 11285557–11287243	1687	320
<i>TAS2R31</i>	12: 11182986–11184006	1021	310
<i>TAS2R38</i>	7: 141672431–141673573	1143	334
<i>TAS2R39</i>	7: 142880512–142881528	1017	339
<i>TAS2R40</i>	7: 142919130–142920162	1033	324
<i>TAS2R41</i>	7: 143174966–143175889	924	308
<i>TAS2R42</i>	12: 11338599–11339543	945	315
<i>TAS2R43</i>	N/a	N/a	N/a
<i>TAS2R45</i>	N/a	N/a	N/a
<i>TAS2R46</i>	12: 11213964–11214893	930	310
<i>TAS2R50</i>	12: 11138512–11139511	1000	300
<i>TAS2R60</i>	7: 143140546–143141502	957	319
<i>TAS2R2P</i>	7: 12530721–12531630	910	~ 303
<i>TAS2R12P</i>	12: 11047542–11048481	940	~ 313
<i>TAS2R15P</i>	12: 11117024–11117951	928	~ 309
<i>TAS2R18P</i>	12: 11311375–11312293	919	~ 303
<i>TAS2R62P</i>	7: 143134127–143135066	940	~ 313
<i>TAS2R63P</i>	12: 11200931–11201855	925	~ 308
<i>TAS2R64P</i>	12: 11229915–11230841	927	~ 309
<i>TAS2R67P</i>	12: 11332272–11333061	790	~ 263

Note. N/a — not available.

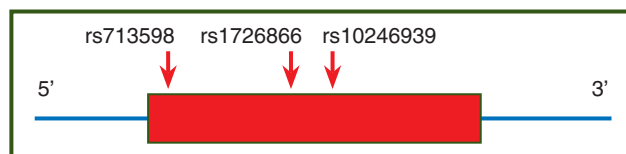


Figure 4 — Location of SNV of the *TAS2R38* gene

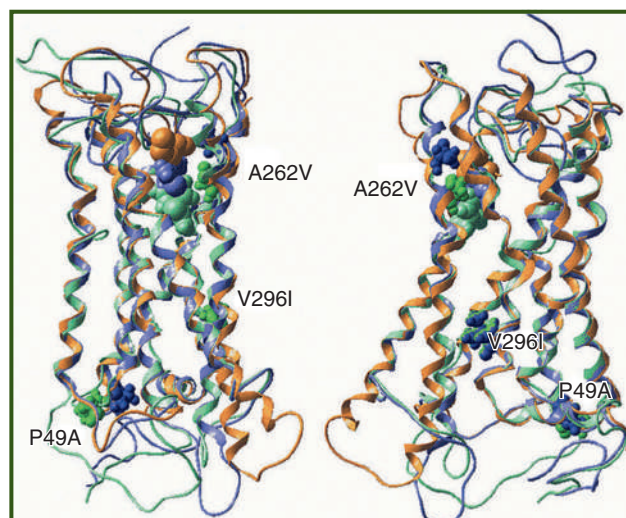
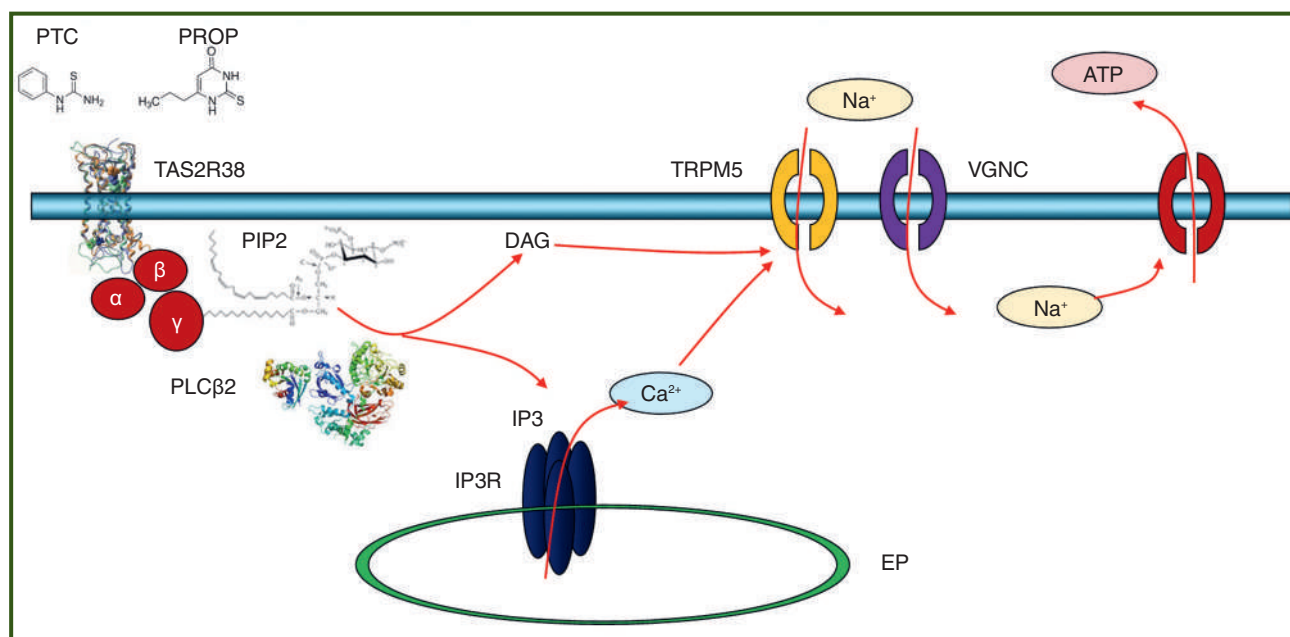


Figure 5 — Molecular structure of the bitter taste receptor protein *TAS2R38* [42]



Notes: ligand interaction with the bitter taste receptor TAS2R38 leads to the dissociation of heterotrimeric GTP-coupled G-proteins, such as α -gustducin, β -, γ -protein. G-proteins subsequently activate membrane-bound phospholipase C β 2 (PLC β 2), which converts phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) to diacylglyceride (DAG) and inositol-1,4,5-triphosphate (IP3). In turn, IP3 binds to its cognate receptor, which is located in the endoplasmic reticulum (ER) membrane, and induces the influx of calcium ions (Ca^{2+}) into the cytoplasm of the cell. Ca^{2+} ions and DAG activate transient receptor potential melastatin channel subtype 5 (TRPM5), causing activation of voltage-gated Na^+ channels (VGNC) and, subsequently, due to the influx of sodium ions (Na^+) into the cell from the extracellular space — calcium homeostasis modulators CALHM1/CALHM3. Activation of the CALHM1/CALHM3 modulators induces the release of ATP, which excites purinergic receptors on afferent nerve fibers and causes the sensation of bitter taste [9].

Figure 6 — Intracellular signaling pathways associated with the bitter taste receptor TAS2R38 [7, modification]

Simone Perna et al. [44] demonstrated that in body-positive people, the frequency of occurrence of the CC, GG and CG genotypes of SNV rs713598 of the *TAS2R38* gene is 20.3, 29.7 and 50.0 %, respectively. At the same time, biochemical parameters and body composition markers did not differ between subjects with different genotypes. The shown distribution of SNV rs713598 genotypes of the *TAS2R38* gene practically coincides with the results of our study. Adult carriers of the minor allele C of SNV rs713598 of the *TAS2R38* gene are characterized by a higher threshold for perception of bitter taste and prefer high-energy foods, such as beer, oil and dried meat [45].

According to our study results, the heterozygous genotype of the CG pathogenic variant rs713598 of the *TAS2R38* gene was highly associated with the development of metabolically unhealthy obesity [45]. Also, Hae Young Kim and Jeong-Hwa Choi demonstrated that among the Korean population, obesity is associated with the SNV genotypes rs713598, rs1726866 and rs10246939 of the *TAS2R38* gene, which are associated with a decrease in the perception of bitter taste. In contrast, there is evidence that obesity is accompanied by a significant increase in the expression of *TAS2R38* RNA in gastric mucosal epithelial cells [46]. At the same time, Mohammad K. Shushari et al. [20] showed that SNVs rs713598, rs1726866, rs10246939 of the *TAS2R38* gene are not associated with body fat mass. Currently, there is no data in the literature regarding the somatic clinical impact of the SNV rs145970530 of the *TAS2R38* gene.

It is possible that the change in the structure of the *TAS2R38* protein, caused by the presence of an alanine residue at position 49, differently affects the activity of intracellular signaling pathways in different cell types. It is known that activation of the *TAS2R38* receptor leads to disruption of intracellular signaling pathways that cause the sensation of bitter taste and regulate numerous metabolic processes, including lipid metabolism (Fig. 6).

It has been established that *TAS2R* is expressed not only by taste bud cells, but also by other extraoral cells, including adipocytes of adipose tissue, which allows us to assume that *TAS2R* is involved in the regulation of adipogenic processes. It has been shown that bitter substances induce adipogenesis, and mutations in bitter taste receptor genes are accompanied by inhibition of the differentiation activity of precursor cells into mature adipocytes. In obese people, increased expression of the *TAS2R38* gene in adipocytes is observed, which is associated with adipocyte hypertrophy and the development of adipocyte pathology [40, 46–50].

Raffaella Canello et al. [51] studied the expression of the *TAS2R38* gene in subcutaneous adipose tissue (SAT) and visceral adipose tissue (VAT) adipose tissue from 32 obese and 18 lean individuals, in whom the SNV rs713598 was identified. The authors demonstrated that the level of *TAS2R38* mRNA concentration was significantly higher in both SAT and VAT adipocytes from obese individuals. The level of *TAS2R38* mRNA expression was not associated with

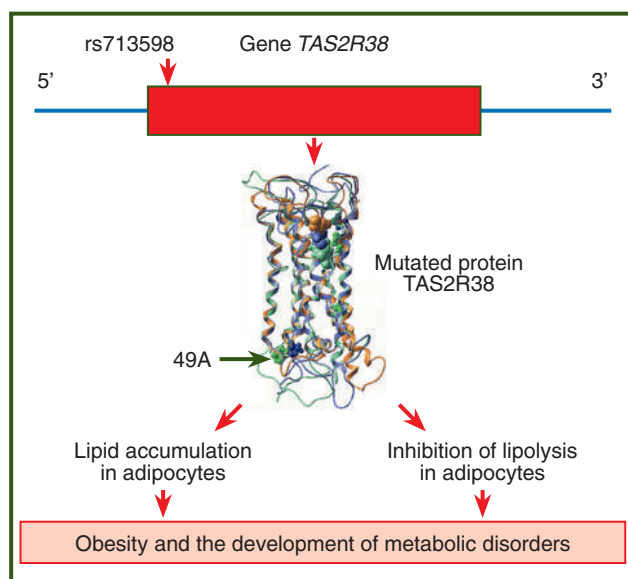


Figure 7 — The influence of the CG rs713598 genotype of the TAS2R38 gene on the development of metabolically unhealthy obesity

SNV rs713598. It was found that bitter agonists induce significant delipidating and inhibit lipid accumulation activity in differentiated adipocytes.

We believe that the disruption of the functional activity of the TAS2R38 receptor, which is caused by a change in the amino acid sequence due to the presence of SNV rs713598, is accompanied by a deviation of intracellular signaling pathways in adipocytes, which leads to increased lipid accumulation and the occurrence of metabolic disorders (Fig. 7).

Conclusions

Thus, a decrease in taste preferences for sweet, salty and bitter foods is associated with the formation of obesity in children, and de-escalation of preferences for bitter and salty foods is characteristic of children with a metabolically unhealthy phenotype.

A feature of the structure of obesity phenotypes among the children we examined is the prevalence of the MUO phenotype (58.3 %) by 1.4 times, which emphasizes the need to introduce preventive measures in this target group aimed at stratifying cardiometabolic risk.

The contribution of SNVs of the salt taste receptor gene (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1) requires further study among children with different obesity phenotypes.

SNVs of the bitter taste receptor genes determine the trajectory of body fat development. Four SNVs (rs713598, rs1726866, rs10246939, rs145970530) of the bitter taste receptor gene *TAS2R38* have been identified in obese children. The single nucleotide variant rs713598 is associated with the development of a metabolically unhealthy obesity phenotype. The CG genotype rs713598 of the *TAS2R38* gene is associated with an increased risk of developing cardiometabolic disorders.

It is likely that the synthesis of the mutated protein of the bitter taste receptor TAS2R38 leads to impaired lipid metabolism, contributing to excessive accumulation of lipids in adipocytes.

References

1. Taruno A, Nomura K, Kusakizako T, et al. Taste transduction and channel synapses in taste buds. *Pflugers Arch.* 2021 Jan;473(1):3-13. doi: 10.1007/s00424-020-02464-4.
2. Barlow LA. The sense of taste: Development, regeneration, and dysfunction. *WIREs Mech Dis.* 2022 May;14(3):e1547. doi: 10.1002/wsbm.1547.
3. Wilson CE, Lasher RS, Yang R, et al. Taste Bud Connectome: Implications for Taste Information Processing. *J Neurosci.* 2022 Feb 2;42(5):804-816. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0838-21.2021.
4. Ahmad R, Dalziel JEG. Protein-Coupled Receptors in Taste Physiology and Pharmacology. *Front Pharmacol.* 2020 Nov 30;11:587664. doi: 10.3389/fphar.2020.587664.
5. Nishihara H, Toda Y, Kuramoto T, et al. A vertebrate-wide catalogue of TIR receptors reveals diversity in taste perception. *Nat Ecol Evol.* 2024 Jan;8(1):111-120. doi: 10.1038/s41559-023-02258-8.
6. Wooding SP, Ramirez VA, Behrens M. Bitter taste receptors: Genes, evolution and health. *Evol Med Public Health.* 2021 Oct 13;9(1):431-447. doi: 10.1093/emph/eaob031.
7. Descamps-Solà M, Vilalta A, Jalsevac F, et al. Bitter taste receptors along the gastrointestinal tract: comparison between humans and rodents. *Front Nutr.* 2023 Aug 30;10:1215889. doi: 10.3389/fnut.2023.1215889.
8. Smail HO. The roles of genes in the bitter taste. *AIMS Genet.* 2019 Dec 24;6(4):88-97. doi: 10.3934/genet.2019.4.88.
9. Jeruzal-Świątecka J, Fendler W, Pietruszewska W. Clinical Role of Extraoral Bitter Taste Receptors. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 21;21(14):5156. doi: 10.3390/ijms21145156.
10. Itoigawa A, Toda Y, Kuraku S, et al. Evolutionary origins of bitter taste receptors in jawed vertebrates. *Curr Biol.* 2024 Apr 8;34(7):R271-R272. doi: 10.1016/j.cub.2024.02.024.
11. Zhao J, Yin J, Wang Z, et al. Complicated gene network for regulating feeding behavior: novel efficient target for pest management. *Pest Manag Sci.* 2025 Jan;81(1):10-21. doi: 10.1002/ps.8459.
12. Abaturon A, Nikulina A. Taste preferences and obesity. *Pediatrics Polska — Polish Journal of Paediatrics.* 2022;97(1):1-6. doi: 10.5114/polp.2022.115139.
13. Chamoun E, Carroll NA, Duizer LM, et al. Guelph Family Health Study. The Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms in Taste Receptor Genes, Taste Function and Dietary Intake in Preschool-Aged Children and Adults in the Guelph Family Health Study. *Nutrients.* 2018 Jul 29;10(8):990. doi: 10.3390/nu10080990.
14. Robino A, Rosso N, Guerra M, et al. Taste perception and expression in stomach of bitter taste receptor *tas2r38* in obese and lean subjects. *Appetite.* 2021 Nov 1;166:105595. doi: 10.1016/j.appet.2021.105595.
15. Ramos-Lopez O, Martinez-Aceviz Y, Sobrevilla-Navarro AA, et al. Genetic Influence on Capsaicin Tolerance: Precision Nutrition Implications for Obesity Handling. *Lifestyle Genom.* 2024;17(1):57-63. doi: 10.1159/000539293.
16. Itoigawa A, Nakagita T, Toda Y. The Remarkable Diversity of Vertebrate Bitter Taste Receptors: Recent Advances in Genomic and Functional Studies. *Int J Mol Sci.* 2024 Nov 25;25(23):12654. doi: 10.3390/ijms252312654.
17. Zafirovska M, Zafirovski A, Režen T, et al. The Outcome of Metabolic and Bariatric Surgery in Morbidly Obese Patients with Different Genetic Variants Associated with Obesity: A Systematic Review. *Nutrients.* 2024 Aug 1;16(15):2510. doi: 10.3390/nu16152510.
18. Coltell O, Sorlí JV, Asensio EM, et al. Association between taste perception and adiposity in overweight or obese older subjects with metabolic syndrome and identification of novel taste-related genes. *Am J Clin Nutr.* 2019 Jun 1;109(6):1709-1723. doi: 10.1093/ajcn/nqz038.

19. Jo YS, Choi JH. Genetic variation in TAS2R38 bitterness receptor is associated with body composition in Korean females. *Int J Food Sci Nutr*. 2024 Mar;75(2):197-206. doi: 10.1080/09637486.2023.2294682.
20. Shushari MK, Wei T, Tapanee P, et al. The Influence of Taste Genes on Body Fat and Alcohol Consumption. *Nutrients*. 2024 Jun 4;16(11):1756. doi: 10.3390/nu16111756.
21. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, et al. STrengthening the REporting of Genetic Association Studies (STREGA): An Extension of the STROBE Statement. *Genet Epidemiol*. 2009 Nov;33(7):581-98. doi: 10.1002/gepi.20410.
22. Alberti KG, Zimmet P, Kaufman F, et al. The IDF consensus definition of the metabolic syndrome in children and adolescents. *International Diabetes Federation*. 2017:17-19. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/61-idf-consensus-definition-of-metabolic-syndrome-in-children-and-adolescents>.
23. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Subcommittee on screening and management of high blood pressure in children. *Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents*. *Pediatrics*. 2017 Sep;140(3):e20171904. doi: 10.1542/peds.2017-1904.
24. De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85:660-7. Available from: http://www.who.int/growthref/growthref_who_bull/en/index.html.
25. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):83-96. doi: 10.2337/dc22-S006.
26. Peplies J, Börnhorst C, Günther K, et al. IDEFICS consortium. Longitudinal associations of lifestyle factors and weight status with insulin resistance (HOMA-IR) in preadolescent children: the large prospective cohort study IDEFICS. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016 Sep 2;13(1):97. doi: 10.1186/s12966-016-0424-4.
27. Elkins C, Fruh Sh, Jones L, et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. *Journal of Pediatric Health Care*. 2019;33(4):494-504. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.02.009.
28. Jilani HS, Intemann T, Bogl LH, et al. Familial aggregation and socio-demographic correlates of taste preferences in European children. *BMC Nutr*. 2017;3:87. doi: 10.1186/s40795-017-0206-7.
29. Zhang J, Yao Y, He H, et al. Clinical Interpretation of Sequence Variants. *Curr Protoc Hum Genet*. 2020;106(1):e98. doi: 10.1002/cphg.98.
30. Liao X, Li M, Zou Y, et al. An Efficient Trimming Algorithm based on Multi-Feature Fusion Scoring Model for NGS Data. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform*. 2020;17(3):728-738. doi: 10.1109/TCBB.2019.2897558.
31. Gunning AC, Fryer V, Fasham J, et al. Assessing performance of pathogenicity predictors using clinically relevant variant datasets. *J Med Genet*. 2021 Aug;58(8):547-555. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107003.
32. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics*. 2009;25(14):1754-1760. doi: 10.1093/bioinformatics/btp324.
33. Livesey BJ, Marsh JA. Using deep mutational scanning to benchmark variant effect predictors and identify disease mutations. *Mol Syst Biol*. 2020 Jul;16(7):e9380. doi: 10.15252/msb.20199380.
34. Mahmood K, Jung CH, Philip G, et al. Variant effect prediction tools assessed using independent, functional assay-based datasets: implications for discovery and diagnostics. *Hum Genomics*. 2017 May 16;11(1):10. doi: 10.1186/s40246-017-0104-8.
35. Deelen P, Bonder MJ, van der Velde KJ, et al. Genotype harmonizer: automatic strand alignment and format conversion for genotype data integration. *BMC Res Notes*. 2014;7:901. doi: 10.1186/1756-0500-7-901.
36. Mose LE, Wilkerson MD, Hayes DN, et al. ABRA: improved coding indel detection via assembly-based realignment. *Bioinformatics*. 2014;30(19):2813-2815. doi: 10.1093/bioinformatics/btu376.
37. RefSeq: NCBI Reference Sequence Database. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq>.
38. Khan AS, Murtaza B, Hichami A, et al. A cross-talk between fat and bitter taste modalities. *Biochimie*. 2019 Apr;159:3-8. doi: 10.1016/j.biochi.2018.06.013.
39. Wang X, Wang L, Xia M, et al. Variations in the TAS2R38 gene among college students in Hubei. *Hereditas*. 2022 Dec 19;159(1):46. doi: 10.1186/s41065-022-00260-x.
40. Tuzim K, Korolczuk A. An update on extra-oral bitter taste receptors. *J Transl Med*. 2021 Oct 21;19(1):440. doi: 10.1186/s12967-021-03067-y.
41. Shivam V. A meta-analysis on polymorphic trait of taste perception mediated by TAS2R38 genotype. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2024 Oct;32(5):497-505. doi: 10.1037/pha0000728.
42. Miguet L, Zhang Z, Grigorov MG. Computational studies of ligand-receptor interactions in bitter taste receptors. *J Recept Signal Transduct Res*. 2006;26(5-6):611-30. doi: 10.1080/10799890600928210.
43. Mao Z, Cheng W, Li Z, et al. Clinical Associations of Bitter Taste Perception and Bitter Taste Receptor Variants and the Potential for Personalized Healthcare. *Pharmgenomics Pers Med*. 2023 Feb 12;16:121-132. doi: 10.2147/PGPM.S390201.
44. Perna S, Riva A, Nicosanti G, et al. Association of the bitter taste receptor gene TAS2R38 (polymorphism RS713598) with sensory responsiveness, food preferences, biochemical parameters and body-composition markers. A cross-sectional study in Italy. *Int J Food Sci Nutr*. 2018 Mar;69(2):245-252. doi: 10.1080/09637486.2017.1353954.
45. Abaturov A, Nikulina A, Nikulin D. TAS2R38 taste receptor gene and metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2022;28:155003. doi: 10.1016/j.metabol.2021.155003.
46. Kim HY, Choi JH. TAS2R38 bitterness receptor genetic variation is associated with diet quality in Koreans. *Appetite*. 2024 Sep 1;200:107561. doi: 10.1016/j.appet.2024.107561.
47. Wang Q, Liszt KI, Depoortere I. Extra-oral bitter taste receptors: New targets against obesity? *Peptides*. 2020 Feb 21;127:170284. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170284.
48. Behrens M, Lang T. Extra-Oral Taste Receptors-Function, Disease, and Perspectives. *Front Nutr*. 2022 Apr 4;9:881177. doi: 10.3389/fnut.2022.881177.
49. Ki SY, Jeong YT. Taste Receptors beyond Taste Buds. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 26;23(17):9677. doi: 10.3390/ijms23179677.
50. Harris JC, Lee RJ, Carey RM. Extragustatory bitter taste receptors in head and neck health and disease. *J Mol Med (Berl)*. 2024 Dec;102(12):1413-1424. doi: 10.1007/s00109-024-02490-0.
51. Cancellato R, Micheletto G, Meta D, et al. Expanding the role of bitter taste receptor in extra oral tissues: TAS2R38 is expressed in human adipocytes. *Adipocyte*. 2020 Dec;9(1):7-15. doi: 10.1080/21623945.2019.1709253.

Received 01.08.2025

Revised 12.08.2025

Accepted 09.09.2025 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna O. Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work is a fragment of the research work of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of the Dnipro State Medical University "Prediction of the development of childhood diseases associated with civilization" (No. 0120U101324), "Precision approaches to the diagnosis and treatment of somatic and endocrine diseases in children" (No. 0123U105100).

Authors' contribution. A. Abaturov — conceptualization, methodology, software, validation, formal analysis, investigation, resources, original draft preparation, review and editing, visualization, supervision, project administration, funding acquisition; A. Nikulina — conceptualization, validation, formal analysis, investigation, resources, data curation, original draft preparation, review and editing, visualization, supervision, funding acquisition.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

**Порушення смаку в дітей з ожирінням:
генетичні аспекти рецепції**

Резюме. Актуальність. Численні однонуклеотидні варіанти (single nucleotide variants — SNV) гена члена 38 рецептора смаку 2 (taste 2 receptor member 38 — TAS2R38) зумовлюють формування індивідуальних особливостей сприйняття гіркого смаку. **Мета:** дослідити асоціації SNV rs10246939, rs1726866, rs713598 гена TAS2R38 із ризиком розвитку метаболічно нездорового ожиріння (metabolically unhealthy obesity — MUO) у дітей. **Матеріали та методи.** Обстежено 400 дітей віком 6–18 років, з яких проліковано 350 пацієнтів з ожирінням. Контрольну групу становили 50 дітей без ожиріння. Серед пацієнтів з ожирінням за рекомендаціями консорціуму IDEFICS були сформовані дві підгрупи: з MUO (n = 204) та метаболічно здоровим ожирінням (metabolically healthy obesity — MHO) (n = 146). Рівень смакових уподобань визначали за опитувальником FBPQ. Базальну глікемію, інсулінемію досліджували імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією, уміст ліпопротеїнів високої щільності й тригліцеридів — ферментативно-колориметричним методом в лабораторії

Synevo (Дніпро, Україна). SNV гена TAS2R38 ідентифікували повногеномним секвенуванням наступного покоління в 52 пацієнтів (31 — із MUO та 21 — із MHO) в лабораторії CeGat (Тюбінген, Німеччина). **Результати.** Середні рівні ($M \pm m$) смакових уподобань у групах порівняння за опитувальником FBPQ вірогідно відрізнялись до солодкого (у дітей з ожирінням — $3,36 \pm 0,08$) бала, у групі контролю — $3,74 \pm 0,07$) бала, $p < 0,002$) та гіркого смаків (у дітей з ожирінням становили $2,77 \pm 0,15$) бала, у контрольній групі — $3,37 \pm 0,15$) бала, $p < 0,00013$). Середні рівні смакових уподобань у дітей із MUO порівняно з дітьми з MHO вірогідно відрізнялись до гіркого смаку — відповідно $2,75 \pm 0,12$) бала проти $3,24 \pm 0,05$) бала, $p < 0,02$. Ідентифіковано чотири SNV гена TAS2R38: rs713598, rs1726866, rs10246939, rs145970530. **Висновки.** Генотип CG rs713598 гена TAS2R38 пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку MUO та кардіометаболічних порушень.

Ключові слова: діти; ожиріння; однонуклеотидні варіанти; член 38 рецептора смаку 2

Переваги інтервального голодування та нефармакологічної корекції харчової поведінки в менеджменті ожиріння

Резюме. На основі аналізу літературних джерел з баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase наводяться загальні положення щодо ефективності різних режимів інтервального голодування в менеджменті метаболічного синдрому й ожиріння. Інтервальне голодування є перспективною стратегією покращання метаболічних параметрів у пацієнтів з ожирінням. Дане захворювання пов'язане з передчасною смертю, підвищенням ризиків розвитку цукрового діабету, серцево-судинних захворювань, деяких видів злоякісних новоутворень і є результатом складної взаємодії між біологічними, генетичними, екологічними й поведінковими факторами. Ожиріння є складним, багатофакторним хронічним розладом, який важко піддається лікуванню. Акцентується увага на тому, що пацієнти із зайвою вагою повинні обрати такий шлях зниження ваги, який їм було б легше включити у свій повсякденний спосіб життя, щоб отримати переваги корекції харчування в довгостроковій перспективі. Дослідження у сфері зниження ваги, тобто навмисного зменшення маси тіла й управління вагою, щодо довгострокових підходів до підтримки здорової ваги, корекції харчової поведінки, вибору оптимальних режимів харчування і голодування стрімко розвиваються з особливим акцентом на психологічних напрямках роботи з пацієнтами. У даному огляді поданий опис результатів дослідження найпоширеніших режимів інтервального голодування, аналіз ефективності дієтичних рекомендацій і визначене місце психотерапії в довгостроковому веденні пацієнтів з ожирінням.

Ключові слова: ожиріння; лікування ожиріння; метаболічний синдром; інтервальне голодування; харчова поведінка

Вступ

За останні чотири десятиліття спостерігається значне зростання поширеності ожиріння [1]. Надмірна вага й ожиріння можуть призвести до передчасної смерті, а також пов'язані з підвищеним ризиком кардіометаболічних захворювань, цукрового діабету 2 типу, дисліпідемії, остеоартриту, деменції, депресії та деяких видів онкологічної патології [2]. Крім того, ожиріння серед дітей стало всесвітньою проблемою охорони здоров'я. Ожиріння в педіатричній популяції також пов'язане з низкою метаболічних захворювань та інвалідизацією в дорослому віці [3]. Ожиріння — це складне багатофакторне захворювання [4]. Тому діагностика ожиріння може бути не такою простою, як здається на перший погляд. Зокрема, оцінка ожиріння не може залежати лише від антропометричних параметрів, вона повинна включати точну оцінку метаболічного статусу. Було виділено різні фенотипи ожиріння, кожен з яких має специфічний вплив на метаболічні параметри й серцево-судинні ризики [5]. Особи,

які страждають від метаболічно нездорового ожиріння (metabolically unhealthy obesity, MUO), мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань, кількох типів раку і метаболічного синдрому, тоді як фенотип метаболічно здорового ожиріння (metabolically healthy obesity, MHO) пов'язаний з низьким кардіометаболічним ризиком. Більшість осіб з ожирінням мають фенотип MUO. Частота фенотипу MHO знаходиться в межах 10–20 %. Із часом приблизно в трьох чвертей осіб з умовно здоровим ожирінням воно перетворюється на фенотип MUO. Ожиріння призводить до скорочення тривалості життя внаслідок коморбідності, однак рівень смертності від патологічного ожиріння вищий серед молодих людей, ніж у людей старшого віку. Як наслідок, середня захворюваність на метаболічний синдром зростає при 1,5-кратному підвищенні ризику смерті від усіх причин у пацієнтів з даною патологією. Інсулінорезистентність, як провідний чинник метаболічних порушень, розвивається переважно при центральному накопиченні

жиру в організмі. Пацієнти з фенотипом МНО чутливі до інсуліну, як і здорові люди з нормальною вагою, мають нижчий вміст вісцерального жиру і низький ризик серцево-судинних ускладнень порівняно з більшістю пацієнтів фенотипу MUO [6].

Відповідно до вуглеводно-інсулінової моделі ожиріння підвищене співвідношення концентрацій інсуліну й глюкозону після вживання їжі з високим глікемічним навантаженням спрямовує метаболічні субстрати від окиснення до накопичення в жировій тканині [7]. Дієта з високим вмістом швидкозасвоюваних вуглеводів підвищує відношення інсуліну до глюкозону, зміщуючи розподіл енергії в бік зберігання в жировій тканині. Як наслідок, голод зростає, а швидкість метаболізму сповільнюється в спробі організму зберегти енергію [8, 9]. Вважається, що цей стан призводить до збільшення ваги, особливо серед осіб, у яких висока базальна секреція інсуліну [10]. Результати досліджень підкреслюють потенційну важливість джерел вуглеводів у ракурсі довгострокового контролю ваги, особливо в людей з ожирінням. Обмеження доданого цукру, підсолоджених напоїв, рафінованих продуктів і крохмалистих овочів на користь цільнозернових продуктів, фруктів і некрохмалистих овочів може позитивно вплинути на менеджмент ожиріння [11]. Збільшення споживання вуглеводів з високим глікемічним індексом призводить до гормональних змін, які сприяють збільшенню жирових відкладень, посилюють відчуття голоду і знижують витрати енергії. Незважаючи на відсутність довгострокових результатів, дослідження демонструють більшу втрату ваги при дотриманні дієти зі зниженим глікемічним навантаженням порівняно з низькожировими дієтами. Доступні результати з приводу вивчення вуглеводно-інсулінової моделі ожиріння, як правило, показують метаболічні переваги режимів харчування з низьким глікемічним навантаженням [7]. Згідно з вуглеводно-інсуліною моделлю, контроль над якісним складом раціону може дати кращий результат порівняно з контролем загальної кількості спожитої енергії. При зменшенні інтенсивності анаболічних процесів за допомогою дієти з низьким вмістом простих вуглеводів знижується відчуття голоду, збільшується витрата енергії. Практичною стратегією може бути заміна продуктів з високим глікемічним індексом (рафіновані зернові продукти, вироби на основі картоплі, цукри) на продукти з високим вмістом жиру (наприклад, горіхи, насіння, авокадо, оливкова олія). Для людей з високою базальною секрецією інсуліну або тяжкою інсулінорезистентністю оптимальним може бути більш суворе зниження споживання вуглеводів [12]. При оцінюванні впливу дієт з різним співвідношенням вуглеводів під час зниження ваги протягом 20 тижнів вчені отримали результати, які показали, що зменшення вмісту вуглеводів у їжі збільшує витрати енергії під час корекції ваги. Різниця в загальних витратах енергії становила: 91 ккал/день в учасників, яким було призначено помірну вуглеводну дієту, і 209 ккал/день у тих, хто дотримувався низьковуглеводного харчування. Загальні витрати енергії відрізнялися залежно від дієти і в середньому становили 52 ккал/день на кожні 10 % зменшення частки вуглеводів у раціоні [13]. Цей ефект узгоджується з результатом, отриманим

у дослідженні, яке тривало понад 20 тижнів з метою вивчення витрат енергії при дотриманні дієти з різними пропорціями вуглеводів. Загалом 164 учасники з надмірною вагою або ожирінням, які втратили ≥ 10 % своєї маси тіла на гіпокалорійній дієті (45 % вуглеводів, 35 % жирів і 25 % білків) під час початкової фази дослідження, у подальшому були випадковим чином були розподілені на три типи харчування. Кожна дієта передбачала різні частки вуглеводів: низьковуглеводна (20 % вуглеводів, 60 % жирів), помірно-вуглеводна (40 % вуглеводів, 40 % жирів) або високовуглеводна (60 % вуглеводів, 20 % жирів) зі сталою часткою білка — 20 %. Протягом наступної 20-тижневої фази дослідження енергетична цінність раціону учасників коригувалася з метою підтримки ваги в межах початкового значення (вага після втрати 10 ± 2 кг). Спочатку показник розрахункової потреби в енергії (EER) не відрізнявся залежно від дієти. З десятого по двадцятий тиждень показник EER був значно вищим у групі низьковуглеводної дієти порівняно з високовуглеводною, коливаючись від 181 до 323 ккал/день [14]. Варто відзначити, що грелін був значно нижчим в групі дієти з низьким вмістом вуглеводів порівняно з тими, хто харчувався продуктами з високим вмістом простих цукрів. Лептин також був значно нижчим в учасників, які дотримувалися дієти з низьким вмістом вуглеводів. Науковці дійшли висновку, що, згідно з вуглеводно-інсуліною моделлю, зниження вуглеводів у їжі збільшує витрати енергії під час схуднення. Цей метаболічний ефект може покращити успіх лікування ожиріння, особливо серед тих, хто має високу секрецію інсуліну [13].

Ожиріння — це багатогранний, поліетіологічний розлад, спричинений як немодифікованими факторами, такими як генетична схильність, так і модифікованими факторами ризику (рівень фізичної активності, раціон, недостатність сну, прийом певних медичних препаратів, соціально-економічний статус, рівень стресу тощо). У більшості випадків, включно з полігенним ожирінням, на фактори, що сприяють розвитку ожиріння, можна впливати [15]. Лікування ожиріння має бути спрямоване на усунення модифікованих факторів ризику. Високий рівень фізичної активності, моніторинг маси тіла і корекція дієти пов'язані з довгостроковою втратою ваги [16]. Дієта є одним з основних змінних параметрів лікування ожиріння і разом з харчовою поведінкою є важливою детермінантою надмірної ваги [17, 18]. За даними ВООЗ, основні цілі здорового харчування мають включати збільшення споживання корисних жирів, достатнє споживання фруктів, збільшення споживання білка рослинного походження (бобових і горіхів), а також мінімізацію алкоголю [19].

Серед вивчених систем харчування середземноморська дієта виділяється як сприятливий режим вибору продуктів у розрізі управління ризиками серцево-судинних захворювань. Середземноморська дієта — це приклад того, як харчові традиції, які формувалися століттями, можуть лягти в основу сучасних науково обґрунтованих підходів до здорових моделей харчування і способу життя [20]. Нові моделі середземноморської дієти передбачають обмеження цукру, солі й алкоголю, щоб виключити їх можливий вплив на хронічні захворювання. Натомість

акцентується увага на рослинних продуктах, включно з фруктами, овочами, цільнозерновими, бобовими й оливковою олією першого віджиму, що відображає їх історичне й наукове значення в середземноморській дієті. При дотриманні середземноморської дієти існують певні обмеження щодо споживання червоного, особливо обробленого, м'яса і тваринних жирів. Дозволено також помірне споживання риби, птиці й молочних продуктів [21]. Середземноморська дієта, багата природними антиоксидантами, також була пов'язана з позитивним впливом на розлади, обумовлені ожирінням. Завдяки позитивному впливу на фактори ризику судинних і метаболічних порушень, включно зі зниженням рівня ліпідів у сироватці крові, рівня глюкози в крові натще, артеріального тиску, резистентності до інсуліну, дотримання даних дієтичних постулатів було пов'язане зі зниженням серцево-судинної захворюваності й покращанням метаболічного профілю, що актуально в розрізі управління ожирінням. Середземноморська дієта позитивно впливає на кишкову мікробіоту й імунну систему, значно зменшуючи медіатори запалення, які є спільними ланками для багатьох захворювань, пов'язаних з ожирінням [22]. Переваги й особливості різних дієтичних рекомендацій є предметом вивчення багатьох науковців. Однак поруч із раціоном важливу роль відіграють режим харчування і харчові звички, які також належать до модифікованих факторів ожиріння [23]. Метою цієї статті є огляд сучасних даних щодо видів інтервального голодування, їхньої ефективності в управлінні зайвою вагою, а також аналіз напрямків нефармакологічних методів корекції харчової поведінки.

Матеріали та методи

Для підготовки цього огляду було відібрано 53 джерела для включення в роботу відповідно до критеріїв релевантності. Пошук літератури проводився в базах PubMed, Scopus і Google Scholar за ключовими словами: metabolic syndrome; obesity treatment; fasting; interval fasting; intermittent fasting. До аналізу включалися переважно оригінальні дослідження й оглядові статті, опубліковані протягом останніх 7 років, а також окремі фундаментальні публікації. Оцінювалися зміни ліпидограми, показників вуглеводного обміну, маси тіла, енерговитрат, рівнів гормонів під час дотримання інтервального голодування. При аналізі літератури було виявлено кілька суттєвих обмежень. По-перше, існує дисбаланс у визначенні поняття інтервального голодування і його різновидів. Більшість даних стосується голодування з обмеженням у часі, тоді як голодування через день і дієта 5 : 2 є менш описаними. По-друге, значна частина робіт базується на короткотривалих втручаннях, що обмежує екстраполяцію результатів на довгострокову перспективу.

Зв'язок між режимом харчування і розвитком ожиріння

Питання про те, чи впливає режим харчування на розвиток ожиріння, залишається суперечливим. Припускають, що поведінкові характеристики тих, хто їсть пізно, можуть бути пов'язані із зайвою вагою. У недавньому дослідженні вперше вивчали зв'язок між пізнім

прийомом їжі та загальним споживанням енергії (total energy intake, TEI), індексом маси тіла (ІМТ), харчовими й психосоціальними характеристиками учасників. Результати показали, що вищий відсоток TEI протягом вечора був позитивно пов'язаний з підвищенням ІМТ. Пізній прийом їжі також був пов'язаний з вищою сприйнятливостю до голоду, стресу і тривоги. Це дослідження свідчить про те, що пізній прийом їжі може впливати на ожиріння через збільшення споживання енергії, а неоптимальні риси харчової поведінки можуть пояснити схильність до переїдання. При розгляді лише жінок результати вказували на те, що кожен відсоток збільшення TEI після 17:00 призводить до збільшення споживання енергії приблизно на 12 ккал/день. Для людини зростом 1,75 м збільшення TEI на 5 % після 17:00 призведе до збільшення маси тіла на 0,12 кг [24]. З огляду на ці результати час прийому їжі може бути важливим фактором, який слід враховувати під час лікування ожиріння.

Декілька процесів можуть пояснити, чому пізній прийом їжі призводить до більшого споживання енергії. Так, концентрація греліну, почуття голоду, підвищений апетит щодо певної їжі (солодощів, солоної та крохмалистої їжі, фруктів і м'яса) і бажання їсти мають власні ендогенні циркадні ритми з вищими показниками ввечері та нижчими вранці [25]. Це потенційно сприяє позитивному енергетичному балансу до кінця дня. Ці результати були підтверджені в експериментальному дослідженні, у якому порівнювали апетит і винагороду за їжу у відповідь на пробний прийом їжі вранці або пізно вдень. Апетит і бажання споживати продукти з високим вмістом жиру були вищими, а насичення після їжі було нижчим у випадку пізнього прийому їжі [26]. Розподіл споживання їжі також може впливати на апетит, оскільки пізній прийом їжі змінював 24-годинне співвідношення греліну і лептину. Результати показали, що пізній прийом їжі може призвести до позитивного енергетичного балансу й підвищеного ризику ожиріння [27]. Переїдання, пов'язане з такою харчовою поведінкою, може частіше виникати ввечері внаслідок нижчої здатності до саморегуляції та підвищеної втоми [28]. Варто враховувати, що пізній прийом їжі може бути наслідком зниження споживання енергії протягом дня. Науковці показали, що в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу споживання вуглеводів на початку дня пов'язано з нижчим загальним споживанням енергії. Як наслідок, виключення пізніх прийомів їжі може бути нутритивним інструментом контролю харчування в пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну [29]. Знижене надходження поживних речовин на початку дня також може бути наслідком переїдання ввечері. Учасники, які пізно приймають їжу, продемонстрували знижений ранковий апетит, а рандомізоване дослідження показало, що пропуск сніданку позитивно корелює з розвитком ожиріння [30].

У менеджменті ожиріння важливим є не лише час, а й проміжки між прийомами їжі. Несвоєчасний прийом їжі (наприклад, уночі) призводить до десинхронізації внутрішнього циркадного годинника і пов'язаний з підвищеним ризиком метаболічних порушень, таких як цукровий діабет 2 типу, і серцево-судинних захо-

рювань [31]. До недавнього часу не було чітких доказів впливу інтервального голодування на метаболічний статус. Однак було показано, що одним з підходів до зниження ваги та покращання метаболічних параметрів є інтервальне голодування. Три режими інтервального голодування мають сприятливий метаболічний вплив, індукуючи розщеплення жирних кислот до кетонів. Загалом дотримання інтервального голодування призводило до зниження ваги та пов'язане з покращанням ліпідного профілю і показників артеріального тиску [32]. Так, упровадження програми інтервального голодування в учасників з нормальною вагою, надмірною вагою та ожирінням протягом 3–12 тижнів привело до зменшення маси тіла (3–7 %) і жиру (3–5,5 кг), а також покращання ліпідного профілю крові. В актуальному метааналізі щодо оцінки ефективності різних режимів інтервального голодування за участю 6582 дорослих було показано, що всі режими знизили масу тіла у дослідженнях тривалістю до 24 тижнів. Додатково голодування через день призвело до зниження рівнів загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності. Результати показали переваги інтервального голодування не тільки для зниження маси тіла, але й для зменшення факторів ризику метаболічних і серцево-судинних захворювань [33].

Останніми роками інтервальне голодування стало одним з найпопулярніших режимів для схуднення [34]. Діету можна визначити в основному як періоди прийому їжі, які чергуються з періодами відсутності їжі. Однією з причин швидкого росту популярності інтервального голодування може бути його простота, що важливо під час лікування ожиріння. Цей режим не вимагає від людей

кардинального перегляду своїх поточних моделей харчування або виключення деяких продуктів. Більше того, інтервальне голодування не вимагає від учасників обмеження споживання певних груп продуктів, а також не потребує пильного контролю кількості калорій протягом дня. Незважаючи на ріст популярності інтервального голодування, лише кілька досліджень вивчали користь цих дієт для здоров'я. Загалом висновки показують, що обмеження часу прийому їжі може допомогти в контролі ваги та зниженні метаболічних порушень і профілактиці серцево-судинних захворювань [35]. Деякі з механізмів, за допомогою яких інтервальне голодування може покращити метаболічний статус, включають зменшення вироблення вільних радикалів, покращання регуляції рівня глюкози й пригнічення запалення [36].

Види інтервального голодування

Інтервальне голодування — це загальний термін для трьох різних дієт: голодування через день (alternate-day fasting, ADF), дієта 5 : 2 і прийом їжі з обмеженням у часі (time-restricted eating, TRE). ADF зазвичай передбачає «святковий день», який чергується з днем обмеження прийому їжі (табл. 1).

У «святковий день» дозволяється їсти без обмежень щодо виду і кількості споживаної їжі. У дні посту учасники можуть обрати прийом лише води (такий режим має назву «безкалорійний ADF») або споживати у «голодний день» близько 25 % від індивідуальних енергетичних потреб (500–800 ккал) (модифікований ADF). Під час модифікованого ADF загальний обсяг продуктів можна з'їсти відразу або розподілити протягом дня. Цікаво, що голодування через день (модифікований ADF)

Таблиця 1 — Голодування через день (ADF) [37]

Години	Дні тижня						
	Понеділок (день голодування)	Вівторок	Середа (день голодування)	Четвер	П'ятниця (день голодування)	Субота	Неділя (день голодування)
00:00							
04:00		*		*		*	
08:00		*		*		*	
12:00	*	*	*	*	*	*	*
16:00		*		*		*	
20:00		*		*		*	
24:00							

Примітка. Зірочкою відзначені години прийому їжі.

Таблиця 2 — Дієта 5 : 2 [37]

Години	Дні тижня						
	Понеділок (день голодування)	Вівторок	Середа (день голодування)	Четвер	П'ятниця	Субота	Неділя
00:00							
04:00		*		*	*	*	*
08:00		*		*	*	*	*
12:00	*	*	*	*	*	*	*
16:00		*		*	*	*	*
20:00		*		*	*	*	*
24:00							

Примітка. Зірочкою відзначені години прийому їжі.

Таблиця 3 — Прийом їжі з обмеженням у часі (TRE) [37]

Години	Дні тижня						
	Понеділок	Вівторок	Середа	Четвер	П'ятниця	Субота	Неділя
00:00							
04:00							
08:00							
12:00	*	*	*	*	*	*	*
16:00	*	*	*	*	*	*	*
20:00	*	*	*	*	*	*	*
24:00							

Примітка. Зірочкою відзначені години прийому їжі.

мало найвищу ефективність для зниження ваги [38]. Дієта 5 : 2 є модифікованою версією ADF, яка передбачає 5 днів вільного харчування і 2 дні обмеження (табл. 2).

У дні посту під час дієти 5 : 2 зазвичай споживається ~25 % енергетичних потреб (500–800 ккал) людини. Дні посту можна розмістити підряд або розділити протягом тижня. TRE, навпаки, відрізняється від ADF і дієти 5 : 2 тим, що передбачає голодування протягом певного періоду часу щодня. Більш конкретно, TRE передбачає обмеження вікна прийому їжі певною кількістю годин на день (зазвичай від 4 до 10 годин) і голодування з безкалорійними напоями (наприклад, вода, чорна кава, чорний чай) протягом решти годин дня (табл. 3).

Результати інтервального голодування в менеджменті ожиріння і метаболічних порушень

У сукупності всі три типи інтервального голодування (ADF, дієта 5 : 2 і TRE) у клінічних дослідженнях знизили систолічний і діастолічний артеріальний тиск. Що стосується ліпідів плазми, ADF і дієта 5 : 2 знизили концентрацію холестерину, ліпопротеїнів низької щільності й тригліцеридів. Усі ці режими інтервального голодування продемонстрували зниження ваги, рівня інсуліну натще, резистентності до інсуліну і рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у людей з ожирінням і переддіабетом. Пацієнти із цукровим діабетом 2 типу також покращили контроль глікемії за допомогою дієти 5 : 2. Отже, ADF, дієта 5 : 2 і TRE можуть покращити метаболічний статус шляхом зниження артеріального тиску, резистентності до інсуліну й окиснювального стресу [37]. Люди повинні пам'ятати про якість свого раціону під час інтервального голодування. Загалом дані режими вимагають більше зосереджуватися на часі прийому їжі, а не на типах поживних речовин. Проте клініцисти повинні чітко вказувати пацієнтам, що вікно вільного прийому їжі може мати негативні наслідки для здоров'я. Щоб ці режими прийому їжі були стійкими й ефективними, осіб, які голодують, слід заохочувати до споживання страв з високим вмістом фруктів, овочів і цільного зерна і низьким вмістом оброблених харчових продуктів. Зазвичай потрібно приблизно 2–3 тижні, щоб повністю звикнути до нового режиму харчування. Серед побічних ефектів учасники дослідження відзначали запаморочення і констипацію протягом початкового періоду, але ці побічні ефекти зазвичай зникають до другого тижня голодування. На початку учасники

також відзначали головний біль [39]. Головний біль, як правило, є результатом недостатнього споживання води [40], що призводить до зневоднення, і виникає, коли учасники починають обмежувати їжу. Збільшення споживання води може допомогти полегшити головний біль [41]. Усупереч поширеній думці, під час голодування також можна займатися спортом. Було проведено кілька випробувань, які вивчали голодування й фізичні вправи. Фізичні вправи середньої та низької інтенсивності під час голодування збільшують ліполіз у жировій тканині, а також стимулюють периферичне окиснення жирів, що приводить до збільшення утилізації жирів і втрати ваги [42, 43]. Суб'єкти в цих дослідженнях могли виконувати тренування середньої та високої інтенсивності протягом 12–36-годинних періодів утримання від їжі. Проте рекомендовано споживання пісної їжі після тренування. Це може допомогти залишатися в межах цільового споживання калорій у день обмеженого прийому їжі. Хоча немає чітко окреслених рекомендацій щодо типів продуктів, які споживаються під час інтервального голодування, бажано наголошувати на дієті з високим вмістом фруктів, овочів і цільного зерна. Як наслідок, покращується перистальтика і краще переноситься початковий етап голодування. Варто відзначити, що режими інтервального голодування не сприяють порушенню харчової поведінки. Рівень гормонів щитоподібної залози й репродуктивних гормонів, як правило, не змінюється під час голодування [37]. Отже, інтервальне голодування є перспективним, зручним методом дієтотерапії, який може призвести до клінічно значущої втрати ваги в осіб з надмірною вагою або ожирінням.

Нефармакологічні методи корекції харчової поведінки

Збільшення витрат енергії та зменшення споживання продуктів є критичними для втрати ваги. Проте в менеджменті ожиріння часто ігнорують складні психологічні, емоційні й поведінкові фактори, які лежать в основі надмірної ваги [16, 17]. Деякі дослідження показують, що стандартом лікування і профілактики ожиріння є багатокомпонентні програми зміни способу життя, а саме харчування, фізичної активності, і когнітивно-поведінкове втручання [44, 45]. Ці методики допомагають людям упоратися з основними психологічними факторами переїдання, як-от поганий настрій, низька самоефективність, тривога, занепокоєння зо-

вншнім виглядом тіла, емоційне харчування. Психологічні заходи сприяють покращанню лікування ожиріння шляхом удосконалення навичок і стратегій боротьби з негативними емоціями, зміни деструктивної поведінки й заохочення змін у способі життя [46]. Реабілітаційні психологічні методики також спрямовані на підвищення самоефективності, саморегуляції та самосвідомості, які є критичними для тривалого зниження ваги. З урахуванням цих результатів психологічні втручання можуть бути більш ефективними для довгострокового зниження ваги порівняно з лише дієтою та фізичною активністю [47]. Психологічний супровід пацієнтів з ожирінням може включати різноманітні практики (наприклад, когнітивно-поведінкові), роботу з увагою, розслабленням і мотивацією. Вони можуть проводитися індивідуально або в групах, у медичному закладі, на робочому місці або онлайн. З огляду на зростання інтересу до цієї галузі були проведені систематичні огляди для оцінки ефективності психологічних втручань з метою зниження ваги. Найпоширенішими психологічними техніками були: на першому місці — когнітивно-поведінкова терапія ($n = 11$), на другому місці — мотиваційне інтерв'ю (директивний, орієнтований на клієнта стиль консультування, спрямований на те, щоб викликати зміну поведінки, допомагаючи дослідити й вирішити амбівалентність) ($n = 6$), терапія зобов'язання і прийняття (АСТ) ($n = 3$) і поведінкова терапія ($n = 3$). Повідомлялося також про інші методи лікування, як-от: поведінкова терапія на основі прийняття (АВТ), терапія усвідомлення, когнітивна реабілітація (СРТ), терапія, орієнтована на співчуття (СФТ), техніка емоційної свободи (ЕФТ), психодинамічна терапія та діалектична поведінкова терапія (ДБТ). Цей огляд показав, що звичайні втручання, які пропонують клініцисти, як правило, не включають етапи психологічної підтримки осіб, які знижують вагу. З огляду на складні психологічні, емоційні та поведінкові фактори, які лежать в основі ожиріння, психотерапевтичні методики є перспективними для пацієнтів, які мають зайву вагу [48]. Недавній кокранівський огляд показав, що психологічні втручання щодо корекції надмірної ваги й ожиріння спрямовані на зменшення психологічних бар'єрів на шляху до покращання й підтримки здоров'я [49]. Наприклад, мотиваційні анкети використовуються, щоб оцінити самоефективність кожного учасника, його власних зусиль щодо зниження ваги. Такі заходи дозволяють підвищити якість надання медичної допомоги пацієнтам з ожирінням [50]. Науковці дійшли висновку, що люди можуть отримати більше користі від психологічних втручань, які зосереджуються на самоконтролі й саморегуляції. Когнітивно-поведінкові принципи включають встановлення цілей, самоконтроль, контроль сигналів і стратегії підкріплення і систематично застосовуються на різних етапах програми втручання з приводу зниження ваги. Ці принципи використовувалися в психоосвітніх сесіях, групових обговореннях, відеоматеріалах, рольових вправах, індивідуальних робочих і домашніх завданнях [51]. Результати дослідження свідчать про доцільність зосередження на саморегуляції, пов'язаній з фізичними вправами, а потім на саморегу-

ляції, пов'язаній з харчуванням, у процесі підвищення самоефективності, досягнення стійкої втрати маси тіла і зменшення ризиків, пов'язаних з ожирінням [52]. Це спостереження є підтвердженням того факту, що більшість учасників розповіли про свої попередні спроби схуднути, проте також визнали відновлення втраченої ваги [53]. Згідно із цими висновками, розбіжності між знаннями й практичними навичками можуть відігравати певну роль в історії невдалих спроб учасників схуднути, що узгоджується з даними літератури, які вказують на те, що хоча знання необхідні для зміни поведінки, вони не є єдиним визначальним фактором успішних результатів. Неодноразово показано, що використання психодинамічної психотерапії в лікуванні ожиріння демонструє високу ефективність у поєднанні зі здоровим харчуванням, фізичною активністю й консультаціями медичних працівників.

Висновок

Ожиріння є глобальною медико-соціальною проблемою, зростання поширеності якої стимулює до вивчення нових методів корекції ваги. Дефіцит калорій і фізичне навантаження відіграють провідну роль у зниженні ваги. Однак багато досліджень показують ефективність інтервального голодування в менеджменті ожиріння. Зміна режиму харчування і корекція харчової поведінки мають сприятливий вплив на всі фенотипи ожиріння. Залучення спеціалістів різних профілів, стимулювання пацієнтів до зміни способу життя, робота з психологічними чинниками зайвої ваги є перспективними напрямками комплексного впливу в боротьбі з ожирінням.

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

Інформація про фінансування. Огляд літератури не потребував фінансування.

Список літератури

1. Jaacks LM, Vandevijvere S, Pan A, McGowan CJ, Wallace C, Imamura F, et al. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):231-240. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.
2. Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15:288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
3. Sinha S, Ahmad R, Chowdhury K, Islam S, Mehta M, Haque M. Childhood Obesity: A Narrative Review. *Cureus.* 2025 Apr 14;17(4):e82233. doi: 10.7759/cureus.82233.
4. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metab Clin Exp.* 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
5. Preda A, Carbone F, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Obesity phenotypes and cardiovascular risk: From pathophysiology to clinical management. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023 Oct;24(5):901-919. doi: 10.1007/s11154-023-09813-5.
6. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome: Correlative Clinical Evaluation Based on Phenotypes. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1460:1-25. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_1.

7. Ludwig DS, Ebbeling CB. The Carbohydrate-Insulin Model of Obesity: Beyond “Calories In, Calories Out”. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1098–103. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.2933.
8. Ludwig DS. Carbohydrate-insulin model: does the conventional view of obesity reverse cause and effect? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2023 Oct 23;378(1888):20220211. doi: 10.1098/rstb.2022.0211.
9. Ludwig DS, Apovian CM, Aronne LJ, Astrup A, Cantley LC, Ebbeling CB, et al. Competing paradigms of obesity pathogenesis: energy balance versus carbohydrate-insulin models. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Sep;76(9):1209–1221. doi: 10.1038/s41430-022-01179-2.
10. Lennerz B, Lennerz JK. Food addiction, high-glycemic-index carbohydrates, and obesity. *Clin Chem* 2018;64:64–71. doi: 10.1373/clinchem.2017.273532 pmid:29158252.
11. Wan Y, Tobias DK, Dennis KK, Guasch-Ferré M, Sun Q, Rimm EB, et al. Association between changes in carbohydrate intake and long term weight changes: prospective cohort study. *BMJ.* 2023 Sep 27;382:e073939. doi: 10.1136/bmj-2022-073939.
12. Ludwig DS, Aronne LJ, Astrup A, de Cabo R, Cantley LC, Friedman MI, et al. The carbohydrate-insulin model: a physiological perspective on the obesity pandemic. *Am J Clin Nutr.* 2021 Dec 1;114(6):1873–1885. doi: 10.1093/ajcn/nqab270.
13. Ebbeling CB, Feldman HA, Klein GL, Wong JMW, Bielak L, Steltz SK, et al. Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4583. doi: 10.1136/bmj.k4583. Erratum in: *BMJ.* 2020 Nov 3;371:m4264. doi: 10.1136/bmj.m4264.
14. Ebbeling CB, Bielak L, Lakin PR, Klein GL, Wong JMW, Luo-to PK, et al. Energy Requirement Is Higher During Weight-Loss Maintenance in Adults Consuming a Low-Compared with High-Carbohydrate Diet. *J Nutr.* 2020 Aug 1;150(8):2009–2015. doi: 10.1093/jn/nxaa150.
15. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med (Lond).* 2023 Jul;23(4):284–291. doi: 10.7861/clinmed.2023-0168.
16. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol.* 2020 Feb-Mar;75(2):235–251. doi: 10.1037/amp0000517.
17. Wang J, Masters WA, Bai Y, Mozaffarian D, Naumova EN, Singh GM. The International Diet-Health Index: A novel tool to evaluate diet quality for cardiometabolic health across countries. *BMJ Glob Health.* 2020;5:e002120. doi: 10.1136/bmjgh-2019-002120.
18. Balani R, Herrington H, Bryant E, Lucas C, Kim SC. Nutrition knowledge, attitudes, and self-regulation as predictors of overweight and obesity. *J Am Assoc Nurse Pr.* 2019;31:502–510. doi: 10.1097/JXX.0000000000000169.
19. Healthy Diet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. Accessed on 19 October 2020.
20. Trajkovska PA, Ognenoska V, Trajkovska-Broach A. Mediterranean Diet: From Ancient Traditions to Modern Science — A Sustainable Way Towards Better Health, Wellness, Longevity, and Personalized Nutrition. *Sustainability.* 2025;17:4187. doi: 10.3390/su17094187.
21. Sofi F, Martini D, Angelino D, Cairella G, Campanozzi A, Danesi F, et al. Mediterranean diet: Why a new pyramid? An updated representation of the traditional Mediterranean diet by the Italian Society of Human Nutrition (SINU). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2025 Aug;35(8):103919. doi: 10.1016/j.numecd.2025.103919.
22. Muscogiuri G, Verde L, Sulu C, Katsiki N, Hassapidou M, Frias-Toral E, et al. Mediterranean Diet and Obesity-related Disorders: What is the Evidence? *Curr Obes Rep.* 2022 Dec;11(4):287–304. doi: 10.1007/s13679-022-00481-1.
23. Lee KX, Quek KF, Ramadas A. Dietary and Lifestyle Risk Factors of Obesity Among Young Adults: A Scoping Review of Observational Studies. *Curr Nutr Rep.* 2023 Dec;12(4):733–743. doi: 10.1007/s13668-023-00513-9.
24. Jacob R, Tremblay A, Provencher V, Panahi S, Mathieu MÈ, Drapeau V. Associations of timing of food intake with energy intake, eating behaviour traits and psychosocial factors in adults with overweight and obesity. *Front Nutr.* 2023 May 30;10:1155971. doi: 10.3389/fnut.2023.1155971.
25. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer F. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. *Int J Obes.* 2019;43:1644–9. doi: 10.1038/s41366-018-0208-9.
26. Beaulieu K, Oustric P, Alkahtani S, Alhussain M, Pedersen H, Quist JS, et al. Impact of meal timing and Chronotype on food reward and appetite control in young adults. *Nutrients.* 2020;12:1506. doi: 10.3390/nu12051506.
27. Vujović N, Piron MJ, Qian J, Chellappa SL, Nedeltcheva A, Barr D, et al. Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity. *Cell Metab.* 2022 Oct 4;34(10):1486–1498.e7. doi: 10.1016/j.cmet.2022.09.007.
28. Millar BM. Clocking self-regulation: why time of day matters for health psychology. *Health Psychol Rev.* 2017;11:345–57. doi: 10.1080/17437199.2017.1316673.
29. Chamorro R, Basfi-Fer K, Sepúlveda B, Farías R, Rojas P, Carrasco F, et al. Meal timing across the day modulates daily energy intake in adult patients with type 2 diabetes. *Eur J Clin Nutr.* 2022 Oct;76(10):1470–1477. doi: 10.1038/s41430-022-01128-z.
30. Dashti HS, Gomez-Abellan P, Qian J, Esteban A, Morales E, Scheer F, et al. Late eating is associated with cardiometabolic risk traits, obesogenic behaviors, and impaired weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2021;113:154–61. doi: 10.1093/ajcn/nqaa264.
31. Peters B, Vahlhaus J, Pivovarova-Ramich O. Meal timing and its role in obesity and associated diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Mar 22;15:1359772. doi: 10.3389/fendo.2024.
32. Vasim I, Majeed CN, DeBoer MD. Intermittent Fasting and Metabolic Health. *Nutrients.* 2022 Jan 31;14(3):631. doi: 10.3390/nu14030631.
33. Semnani-Azad Z, Khan TA, Chiavaroli L, Chen V, Bhatt HA, Chen A, et al. Intermittent fasting strategies and their effects on body weight and other cardiometabolic risk factors: systematic review and network meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2025 Jun 18;389:e082007. doi: 10.1136/bmj-2024-082007.
34. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2541–2551. doi: 10.1056/NEJMr1905136. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Jan 16;382(3):298. doi: 10.1056/NEJMr190038. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):978. doi: 10.1056/NEJMr200002.
35. Brandhorst S, Longo VD. Dietary Restrictions and Nutrition in the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2019 Mar 15;124(6):952–965. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.118.313352.
36. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1491–1499. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4153. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1555. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6728.

37. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 2021 Oct 11;41:333-361. doi: 10.1146/annurev-nutr-052020-041327.
38. Elortegui PP, Rolands MR, Eldridge AL, Kassis A, Mainardi F, Lê KA, et al. A meta-analysis comparing the effectiveness of alternate day fasting, the 5:2 diet, and time-restricted eating for weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2023 Feb;31 Suppl 1(Suppl 1):9-21. doi: 10.1002/oby.23568.
39. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al. Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 2020 Sep 1;32(3):366-378.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.018.
40. Arca KN, Halker Singh RB. Dehydration and Headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2021 Jul 15;25(8):56. doi: 10.1007/s11916-021-00966-z.
41. Khorsha F, Mirzababaei A, Togha M, Mirzaei K. Association of drinking water and migraine headache severity. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul;77:81-84. doi: 10.1016/j.jocn.2020.05.034.
42. Liu MY, Chen SQ. Effects of Low/Medium-Intensity Exercise on Fat Metabolism after a 6-h Fast. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Nov 23;19(23):15502. doi: 10.3390/ijerph192315502.
43. Cho AR, Moon JY, Kim S, An KY, Oh M, Jeon JY, et al. Effects of alternate day fasting and exercise on cholesterol metabolism in overweight or obese adults: A pilot randomized controlled trial. *Metabolism.* 2019 Apr;93:52-60. doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.002.
44. Sannidhi D, Abeles R, Andrew W, Bonnet JP, Vitale K, Niranjan V, et al. Lifestyle Medicine for Obesity in the Era of Highly Effective Anti-Obesity Treatment. *Nutrients.* 2025 Jul 21;17(14):2382. doi: 10.3390/nu17142382.
45. López-Hernández L, Martínez-Arnau FM, Pérez-Ros P, Drehmer E, Pablos A. Improved Nutritional Knowledge in the Obese Adult Population Modifies Eating Habits and Serum and Anthropometric Markers. *Nutrients.* 2020 Oct 30;12(11):3355. doi: 10.3390/nu12113355.
46. Barrett S, Begg S, O'Halloran P, et al. Integrated motivational interviewing and cognitive behaviour therapy for lifestyle mediators of overweight and obesity in community-dwelling adults: a systematic review and meta-analyses. *BMC Public Health.* 2018;18:1160. doi: 10.1186/s12889-018-6062-9.
47. Jacob A, Moullec G, Lavoie KL, et al. Impact of cognitive-behavioral interventions on weight loss and psychological outcomes: A meta-analysis. *Health Psychol.* 2018;37:417-32. doi: 10.1037/hea0000576.
48. Hamer O, Kuroski JA, Bray EP, Harris C, Blundell A, Schneider E, Watkins C. Psychological interventions for weight reduction and sustained weight reduction in adults with overweight and obesity: a scoping review. *BMJ Open.* 2024 Dec 2;14(12):e082973. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082973.
49. Brennan L, Murphy KD, de la Piedad Garcia X, Ellis ME, Metzendorf MI, McKenzie JE. Psychological interventions for adults who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 27;2018(3):CD012114. doi: 10.1002/14651858.
50. Santos TSS, Jaime PC, Toral N, Lopes ACS. Self-efficacy for weight loss: questionnaire and criteria validation to guide the care of individuals with obesity in the SUS. *Rev Nutr.* 2025;38:e240058. doi: 10.1590/1678-9865202538e240058.
51. Warschburger P, Zitzmann J. Does an age-specific treatment program augment the efficacy of a cognitive-behavioral weight loss program in adolescence and young adulthood? Results from a controlled study. *Nutrients.* 2019;11:2053. doi: 10.3390/nu11092053.
52. Annesi JJ, Stewart FA. Self-regulatory and self-efficacy mechanisms of weight loss in women within a community-based behavioral obesity treatment. *J Behav Med.* 2024 Oct;47(5):900-912. doi: 10.1007/s10865-024-00494-2.
53. Alves R, Petitjean H, Druzhinenko-Silhan D. Psychological approaches to obesity in young adults: state of the art. *Front Nutr.* 2024 Feb 7;11:1328386. doi: 10.3389/fnut.2024.1328386.

Отримано/Received 04.08.2025

Рецензовано/Revised 15.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2025 ■

Information about authorNatalia Bobok, MD, PhD, Chief Scientific Officer, INSTYTUTUM AG, Zug, Switzerland; e-mail: natalia.bobok@instytutum.com; phone: +380 (50) 386-08-03; <https://orcid.org/0009-0002-3478-5195>**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.**Information about funding.** The literature review did not require any funding.

N.M. Bobok

INSTYTUTUM AG, Zug, Switzerland

Benefits of intermittent fasting and non-pharmacological correction of eating behaviour in obesity management

Abstract. Based on an analysis of literature sources from the Pubmed, MEDLINE, the Cochrane Library, and Embase databases, general provisions are presented regarding the effectiveness of various intermittent fasting regimens in the management of metabolic syndrome and obesity. The intermittent fasting is a promising strategy for improving metabolic parameters in patients with obesity. This disease is associated with premature mortality, increased risk of developing diabetes mellitus, cardiovascular diseases, certain types of malignant neoplasms, and is the result of a complex interaction between biological, genetic, environmental, and behavioural factors. Obesity is a complex, multifactorial chronic disorder that is difficult to treat. It is emphasised that overweight patients should choose a weight loss method that is easier for them to incorporate into their

daily lifestyle in order to reap the long-term benefits of dietary correction. Research in the field of weight loss, i.e., deliberate efforts aimed at reducing body weight and weight management, which are represented by long-term approaches to maintaining a healthy weight, correcting eating behaviour, choosing optimal diets and fasting, is rapidly developing with a particular focus on psychological approaches to working with patients. This review presents a description of the research results on the most common intermittent fasting regimens, an analysis of the effectiveness of dietary recommendations, and the role of psychotherapy in the long-term management of patients with obesity.

Keywords: obesity; obesity treatment; metabolic syndrome; intermittent fasting; eating behaviour

Степанов Ю.М.¹, Завгородня Н.Ю.¹, Власова О.М.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Гепатоцелюлярна карцинома: сучасні аспекти міждисциплінарного менеджменту. Частина 1. Епідеміологія, фактори ризику, діагностика

Резюме. Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) є найпоширенішим варіантом первинного раку печінки, що характеризується високою летальністю та несприятливим прогнозом. Глобальна захворюваність і смертність від ГЦК продовжують зростати попри прогрес у лікуванні вірусних гепатитів внаслідок зростання поширеності метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки й ожиріння. На основі аналізу літературних джерел баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase в огляді узагальнено сучасні дані щодо епідеміології, ключових факторів ризику, патогенезу та молекулярної класифікації ГЦК. Окрему увагу приділено сучасним підходам до діагностики, зокрема методам візуалізації, системі стандартизації зображень LI-RADS, ролі неінвазивних біомаркерів і морфологічної верифікації. Підкреслено значення скринінгових програм у групах високого ризику та своєчасної міждисциплінарної взаємодії, що дозволяє оптимізувати стратегію ведення пацієнтів відповідно до міжнародних клінічних рекомендацій.

Ключові слова: гепатоцелюлярна карцинома; епідеміологія; фактори ризику; діагностика; міждисциплінарний менеджмент

Вступ

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК), внутрішньо- та позапечінкова холангіокарцинома (ХКЦ), комбінована ГЦК-ХКЦ та інші форми первинного раку печінки за інцидентністю посідають шосте місце серед злоякісних новоутворень і є третьою причиною смертності від раку в усьому світі [1]. У структурі первинного раку печінки ГЦК є найпоширенішим типом, на який припадає приблизно 90 % випадків [2]. ГЦК є надзвичайно летальним раком із рівнем п'ятирічної виживаності > 20 % [3]. Через безсимптомний перебіг ранніх стадій понад 60 % ГЦК діагностується запізно, що актуалізує необхідність персоналізованого скринінгу в групах високого ризику та формування обізнаності широкого кола фахівців щодо тактики ранньої діагностики ГЦК [4].

Всупереч глобальній світовій тенденції зниження смертності від більшості видів раку, захворюваність і смертність від ГЦК продовжує зростати [4]. Так, за

прогнозами Міжнародної агенції з дослідження раку (International Agency for Research on Cancer) BOO3, смертність від ГЦК збільшиться на 71,9 % до 2045 р. [5]. Персистенція вірусів гепатиту В (hepatitis B virus — HBV) та С (hepatitis C virus — HCV) залишається провідною причиною розвитку ГЦК, втім, через масове впровадження аналогів нуклеозид/нуклеотидів і протівірусних препаратів, що дозволило знизити ризик ГЦК на 50–80 %, головними тригерами ГЦК у західних країнах стають метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) та ожиріння. Очікується, що до 2030 р. МАСХП спричинятиме до 30 % усіх ГЦК [2].

Багатофакторність патофізіології ГЦК, гетерогенність клінічної картини, зумовлена впливом численних чинників, зокрема «фонового» захворювання печінки, варіативність лікувальних методів вимагають залучення багатьох спеціалістів для прийняття скоординованих рішень щодо ранньої стратифікації ризиків і вибору опти-

мального шляху лікування, динамічного коригування тактики з урахуванням функціонального стану печінки, інтеграції нутритивної, психологічної та паліативної підтримки для підвищення якості життя пацієнтів [2]. Оптимізація медичної допомоги пацієнтам із ГЦК вимагає постійного оновлення інформації, глибокого розуміння механізмів розвитку захворювання й організації доступу до міждисциплінарної експертизи.

Отже, **метою** огляду є систематизація й актуалізація даних щодо епідеміології, факторів ризику та діагностики ГЦК з акцентом на ролі мультидисциплінарного менеджменту в контексті нових клінічних настанов EASL 2025.

Епідеміологія

За даними Глобальної обсерваторії раку (Global Cancer Observatory), у 2022 р. в усьому світі було зареєстровано 866 136 нових і 758 725 летальних випадків ГЦК, що відображає співвідношення захворюваності та смертності майже 1 : 1 (рис. 1) [1].

За абсолютними показниками захворюваності ГЦК замикає шістку найбільш поширених у світі різновидів раку. Захворюваність на ГЦК значно варіює в усьому світі, причому переважна більшість випадків (70 %) виявляється у країнах Східної Азії та Центральної Африки, що певною мірою пояснюється ендемічністю HBV/HCV-інфекції у цих регіонах (рис. 2) [6].

На Європу припадає майже 10 % світової захворюваності на ГЦК, на Північну Америку — 5,1 %, а на Південну Америку — 4,4 %. У західних країнах, як і в Україні, попри впровадження ефективних способів лікування HBV/HCV-інфекції та вакцинації, захворюваність на ГЦК продовжує зростати через епідемічне поширення МАСХП і зростання рівня зловживання алкоголем [7]. Епідеміологічні дослідження демонструють зростання поширеності нециротичної ГЦК серед осіб із МАСХП [8], а також серед пацієнтів, які перенесли трансплантацію печінки у зв'язку з МАСХП [9].

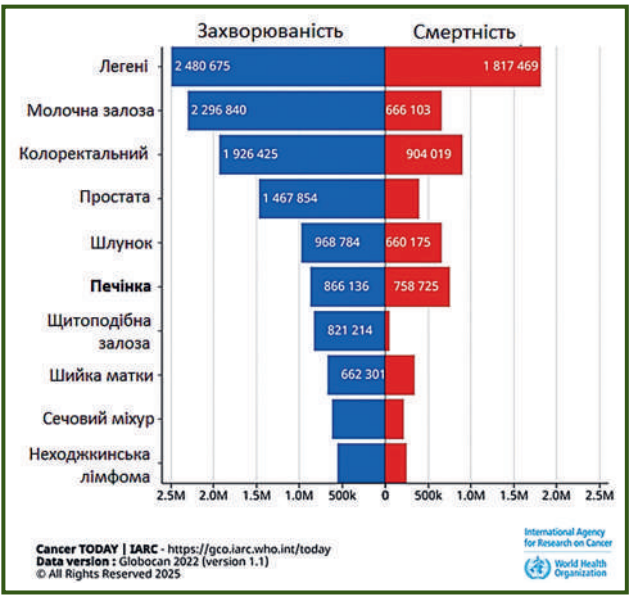


Рисунок 1 — Світова захворюваність і смертність від раку печінки за даними Globocan, 2022

ГЦК переважно діагностується у людей середнього та старшого віку, з медіаною віку 62 роки на момент постановки діагнозу; проте 14,7 % випадків захворювання також зареєстровані у людей віком 15–49 років [7].

В Україні захворюваність на первинні раки печінки у 2023 р., за даними національного канцер-реєстру, становила 1238 випадків, серед яких 761 (61,5 %) чоловік, смертність — 891 (чоловіки — 64,4 %) [10]. Пік захворюваності серед чоловіків припадає на 50–74 роки, серед жінок — на 60–74 роки. Водночас у 2022 р. в Україні 4 випадки злоякісних новоутворень печінки були зареєстровані у дітей до 18 років. Лідерами за захворюваністю на ГЦК в Україні є Дніпропетровська, Львівська області та м. Київ і Київська область. Незважаючи на відносно низький порівняно з іншими країнами Європи стандар-

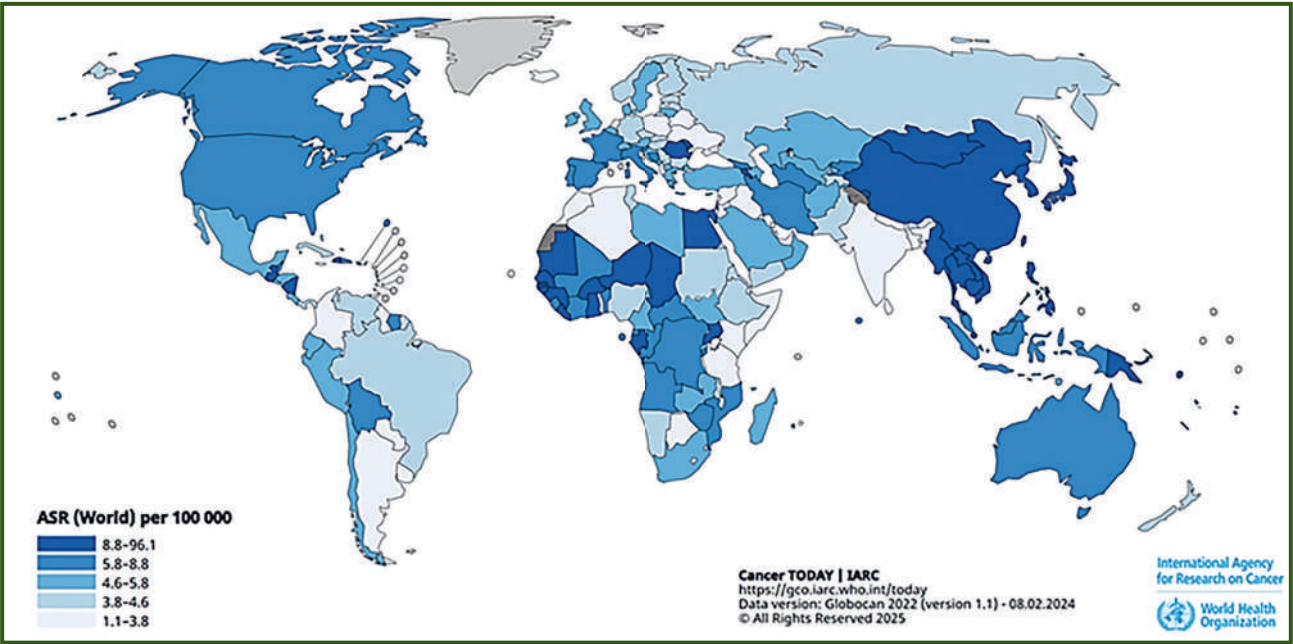


Рисунок 2 — Географічний розподіл захворюваності на ГЦК за даними Globocan, 2022

тизований за віком показник захворюваності на ГЦК (age-standardized rate — ASR) 2,6 (середній по Європі — 5,1) і на той факт, що ГЦК не входить до переліку 10 основних нозологічних форм у структурі онкологічної захворюваності в Україні, ситуація загалом виглядає невтішною, оскільки 67,2 % пацієнтів із ГЦК виявляються на III–IV стадіях захворювання, 62,3 % хворих із вперше виявленою ГЦК не виживають протягом року і лише 24 % отримують спеціальне лікування [10].

В Україні медична допомога хворим на ГЦК регламентується Стандартом медичної допомоги, затвердженим Наказом МОЗ України № 377 від 12 лютого 2024 р. [11]. Принципи ведення хворих детально викладені у клінічній настанові «Гепатоцелюлярна карцинома» (2023), створеній на основі рекомендацій Національної комплексної онкологічної мережі США 2023 р. [12]. Провідні асоціації, зокрема Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (American Association for the Study of Liver Diseases — AASLD), Європейська асоціація з вивчення хвороб печінки (European Association for the Study of Liver Diseases — EASL), регулярно переглядають рекомендації стосовно ведення хворих із ГЦК відповідно до нових доказів, які трансформують усі аспекти ведення хворих [2, 13]. Рекомендації EASL 2025 р. акцентують увагу на обов'язковості міждисциплінарного підходу до менеджменту хворих із ГЦК на будь-якому етапі, як-от діагностична верифікація, стратифікація ризику, вибір лікування, впровадження паліативної та підтримувальної терапії.

Фактори ризику

Понад 90 % випадків ГЦК виникають на тлі хронічного захворювання печінки. Цироз печінки будь-якої етіології є найпотужнішим фактором ризику розвитку ГЦК, що асоціюється із 30-кратним його зростанням [7].

Вірус-асоційовані. Близько 80 % випадків ГЦК у світі пов'язані з персистенцією HBV та HCV, що виявляється приблизно у 400 млн і 170 млн людей відповідно [14]. У довгострокових дослідженнях річний ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із цирозом варіює від 1 до 8 %, цей показник у пацієнтів із цирозом на тлі HBV-інфікування становить 2 %, на тлі HCV-інфікування — 2–8 % [4]. Коінфікування HBV та HCV призводить до 46-кратного збільшення ризику розвитку ГЦК (OR 46,1, 95% CI 26,3–80,6) [15].

HBV-інфекція. Хронічна HBV-інфекція є причиною 39 % випадків ГЦК і 37 % смертей, пов'язаних із ГЦК [7]. HBV-асоційована ГЦК переважно виявляється в Азії й Африці, приблизно 20 % випадків реєструються у західних країнах. Ризик розвитку ГЦК при HBV-інфікуванні значно підвищується при високому рівні вірусного навантаження [16], носійстві С-генотипу HBV [17] і комбінованому інфікуванні, зокрема з вірусом гепатиту D [18]. HBV може інтегруватися у геном хазяїна, індукуючи інсерційний мутагенез, що збільшує ризик розвитку ГЦК навіть за відсутності цирозу [19]. Епігенетичні зміни, індуковані HBV, також відіграють ключову роль у регуляції виникнення та прогресування ГЦК [20].

HCV-інфекція. Хронічна HCV-інфекція спричиняє 29 % випадків ГЦК і 30 % смертей, пов'язаних із раком печінки [7]. Інфікування HCV є найпоширенішим серед

пацієнтів із ГЦК у Північній Америці, Європі та Японії. Підвищений ризик ГЦК переважно спостерігається у пацієнтів із цирозом або містковим фіброзом.

Невірусні. Цироз печінки невірусної етіології, зокрема асоційований з алкогольною хворобою печінки (АХП), МАСХП, медикаментозно-індукованим ураженням печінки, первинним біліарним цирозом печінки, конгестивними гепатопатіями, спадковими порушеннями метаболізму, як-от спадковий гемохроматоз, дефіцит альфа-1 антитрипсину, хвороба Вільсона, пов'язаний із підвищеним ризиком ГЦК. Саме останніми роками у більшості регіонів світу спостерігається помітний зсув в етіологічній структурі ГЦК у бік невірусних чинників.

Алкоголь. Систематичний огляд Naougas Bouajila та співавт. (2024) показав значний зв'язок між споживанням алкоголю та множинними видами раку, зокрема ГЦК [21]. За даними метааналізу Rebecca Wenling Zeng та співавт. (2024), на частку алкоголь-асоційованої ГЦК припадає 30,4 % [22]. Найчастіше алкоголь-асоційована ГЦК зустрічається у країнах Європи, значно рідше — в Америці. Алкоголь дозалежно збільшує ризик розвитку ГЦК у пацієнтів із HBV-інфекцією: щоденне споживання 12 г алкоголю збільшує ризик ГЦК на 11,5 % [23]. Алкогольна ГЦК зазвичай виявляється на пізнішій стадії, пов'язана з низькою прихильністю до моніторингу, нижчою ймовірністю отримання адекватної терапії та гіршою виживаністю.

МАСХП. Надмірна вага або ожиріння, діабет, гіпертензія збільшують ризик розвитку ГЦК [24]. Рандомізоване менделівське дослідження (2025) продемонструвало, що метаболічний синдром підвищує ризик розвитку ГЦК переважно серед людей із більшим обхватом талії [25]. ГЦК при МАСХП зазвичай виникає лише за наявності цирозу, однак у невеликого відсотка пацієнтів може розвинутиися і за його відсутності [26]. Метааналіз Jaideep Behari та співавт. (2023) показав, що об'єднаний показник захворюваності на ГЦК серед пацієнтів із МАСХП становить 1,25 на 1000 пацієнтів/рік, але у пацієнтів із розвинутим фіброзом цей показник зростає до 14,46 на 1000 пацієнтів/рік [27]. У дослідженні Jinna Chu (2023) продемонстровано, що ГЦК спричиняє понад 70 % смертей протягом першого року після встановлення діагнозу, а також є основною причиною смертності через 3 та 5 років [28]. Більш того, МАСХП-асоційована ГЦК стала основним показанням до трансплантації печінки у Сполучених Штатах за останні роки [26]. Поширеність ГЦК серед пацієнтів із ізольованою МАСХП становить 12,4 % (95 % ДІ 8,3–17,3 %), поєднання МАСХП із хронічним гепатитом В, С та АХП призводить до збільшення поширеності ГЦК до 40,0, 54,1 і 64,3 % відповідно [29]. У пацієнтів із МАСХП паління та вживання алкоголю підвищує ризик розвитку ГЦК на 30 та 140 % відповідно [30].

Гемохроматоз. Загальна поширеність ГЦК у пацієнтів із гемохроматозом становить приблизно 10–30 %. ГЦК виявляється майже виключно у пацієнтів із цирозом, але також була описана на нециротичних стадіях у пацієнтів із прогресуючим фіброзом у невеликих серіях досліджень [2]. Велике когортне дослідження британської популяції продемонструвало, що у гомо-

зиготних носіїв р.С282Y чоловічої статі віком від 40 до 70 років спостерігалася вища частота виявлення ГЦК (OR 8,88, 95% CI 4,79–16,45) [31]. Водночас у великому багатоцентровому когортному дослідженні, яке збило ретроспективні дані з 8 шведських університетських лікарень, підвищений ризик ГЦК був виявлений у гомозиготних носіїв р.С282Y або компаунд-гетерозигот р.С282Y/Н63D (OR 21,32, 95% CI 10,34–43,97) [32].

Дефіцит альфа-1-антитрипсину (A1AT). Системне захворювання, спричинене варіативністю гена *SER-PINA1*, що перебігає з ураженням легень і печінки, у 20–50 разів підвищує ризик розвитку ГЦК у дорослому віці [33]. У дослідженні, заснованому на даних британського біобанку, продемонстровано 45-кратне підвищення абсолютного ризику розвитку ГЦК у осіб із PiZZ-генотипом [34]. Результати, отримані в експериментальних і клінічних дослідженнях, свідчать, що ГЦК у пацієнтів із PiZZ-генотипом може виникати без попереднього цирозу [33]. Смертність, пов'язана з ГЦК, є вищою в осіб із PiZZ-генотипом порівняно із загальною популяцією і становить 5,49 % проти 1 % відповідно [35]. Тривалість виживання пацієнтів із PiZZ-генотипом після встановлення діагнозу раку печінки є нижчою (0,4 року, 0,1–0,7 року) порівняно з контрольною групою (1,0 року, 0,0–2,9 року; $p = 0,325$), що свідчить про те, що ГЦК, пов'язана з ААТD, виявляється на пізній стадії захворювання [36].

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є відомим фактором ризику розвитку злоякісних новоутворень гепатобіліарної системи. Об'єднаний показник захворюваності на ГЦК серед пацієнтів із ПСХ становить 1,73 (95% CI 1,20–2,51) [37]. Метарегресійний аналіз визначив, що коморбідність ПСХ із запальними захворюваннями кишечника є предиктором виникнення ГЦК.

Фонтен-асоційована хвороба печінки. Ризик розвитку ГЦК на тлі фонтен-асоційованої хвороби печінки залежить від часу, що минув після оперативного втручання: кумулятивна інцидентність зростає з 2 до 7 % через 20 і 30 років після операції відповідно [38].

Таласемія. Пацієнти з таласемією, залежною від переливання крові, мають значно вищий загальний ризик ГЦК порівняно з пацієнтами, які не потребують переливання крові, та із загальною популяцією. Ключовими факторами, що сприяють розвитку ГЦК, вважають гепатотропні віруси та використання хелаторів заліза [39].

Нециротична ГЦК. Зустрічається приблизно у 15–20 % випадків в осіб із хронічним захворюванням печінки без цирозу [40]. У Північній Америці та Західній Європі основними факторами ризику розвитку нециротичної ГЦК є хронічні захворювання печінки невідомої етіології та МАСХП, тоді як в Азії та Південній Америці основним чинником розвитку нециротичної ГЦК є HBV.

Helicobacter pylori (HP). Велике когортне дослідження із залученням 53 633 учасників показало, що захворюваність на гепатобіліарний рак була нижчою в осіб, інфікованих HP [41]. Водночас метааналізи Jaime Luis Gabriel R Penaflorida (2024) і Samragunyi Madala (2021) підтвердили, що інфікування HP пов'язане із підвищеною схильністю до розвитку ГЦК [42, 43]. Показано, що коінфікування

HCV або HBV та HP суттєво підвищує ризик розвитку ГЦК [43, 44]. Припускається, що опосередкований екзосомами трансфер miR-362-5p з HP-інфікованих епітеліоцитів сприяє проліферації та міграції клітин ГЦК через транскрипційний корепресор TLE4 [45]. Показано також, що везикули зовнішньої мембрани HP можуть впливати на розвиток і прогресування ГЦК через сигнальний шлях TGF- β /SMAD [46]. HP-серопозитивність у пацієнтів із ГЦК пов'язана з гіршою ефективністю лікування інгібіторами імунних контрольних точок (immune checkpoint inhibitor — ICI) [47].

Демографічні фактори. Чоловіки мають 3–5-кратно вищу ймовірність розвитку ГЦК, ніж жінки, незалежно від етіології основного захворювання печінки, що може бути пов'язано зі статевими специфічними відмінностями регуляції експресії генів, залучених до механізмів канцерогенезу [48]. Крім того, ризик ГЦК на 81 % зростає зі старінням [49].

Нутритивні фактори. Контамінація їжі афлатоксинами, що продукуються грибами *Aspergillus flavus* та *Aspergillus parasiticus*, внаслідок неправильного транспортування або зберігання певних продуктів, зокрема злакових, насіння, спецій, відіграє причинну роль у 4,6–28,2 % усіх випадків ГЦК у світі [50]. Надмірне споживання насичених жирів, особливо тих, що походять із червоного м'яса, підвищує ризик розвитку ГЦК (RR 1,20; 95% CI 1,02–1,41) [51].

Протективні фактори

Метааналіз 7 когортних досліджень і 6 досліджень випадок — контроль (2024) продемонстрував позитивний вплив здорового харчування на ризик ГЦК: зниження ризику на 33 % асоціювалося з вищим індексом здорового харчування (OR 0,67, 95% CI 0,54–0,85), зниження на 23 % — з дотриманням дієти DASH (OR 0,77, 95% CI 0,66–0,91), зниження на 35 % — із середземноморською дієтою (OR 0,65, 95% CI 0,56–0,75) [52]. Метааналіз J. Yu (2023) показав, що споживання кави знижує ризик ГЦК на 47 % (OR 0,53, 95% CI 0,47–0,59) [53], подібні результати були отримані у європейській та азійській популяціях [54]. Продemonстровано, що протективний ефект кави є дозозалежним [55]. Вживання кави рекомендовано для зниження ризику ГЦК в оновлених клінічних рекомендаціях EASL 2025 р., хоча слід зазначити, що вплив споживання кави у пацієнтів із високим ризиком розвитку ГЦК не був оцінений у проспективних дослідженнях [2].

Доведено, що споживання риби, багатої на омега-3 поліненасичені жирні кислоти, знижує ризик розвитку ГЦК, навіть серед осіб з інфекцією HBV та/або HCV [50]. Поліненасичені жирні кислоти можуть мати антиканцерогенний ефект завдяки своїй здатності індукувати апоптоз клітин, регулювати клітинний цикл і продукцію ейкозаноїдів. Споживання білого м'яса також асоціюється зі зниженням ризику ГЦК (RR = 0,76; 95% CI 0,63–0,92) [51]. Крім того, поліфеноли, які містяться переважно у свіжих фруктах і овочах, впливають на ангіогенез і метастазування ГЦК шляхом регуляції множинних внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що призводить до зниження ризику розвитку ГЦК [50].

Підвищення рівня фізичної активності знижує ризик розвитку ГЦК (OR 0,65, 95% CI 0,45–0,95), причому інтенсивні фізичні навантаження пов’язані з більш суттєвим зниженням ризику [56].

Численні метааналізи обсерваційних досліджень демонструють зниження ризику розвитку ГЦК у пацієнтів, які приймають метформін [57], статини [58], ацетилсаліцилову кислоту [59], GLP-1-агоністи [60]. Водночас переваги використання цих препаратів для хемопревенції ГЦК у пацієнтів із цирозом залишаються неясними через високу гетерогенність результатів досліджень.

Патогенез ГЦК

Розвиток ГЦК є результатом складної взаємодії генетичних, епігенетичних, метаболічних та імунних порушень, що виникають на тлі хронічного ураження печінки. Пухлинне мікрооточення служить субстратом як для розвитку первинних вогнищ ГЦК, так і для рецидиву наявних, навіть після видалення початкової пухлини, що отримало назву «ефекта поля» [61]. У середньому ГЦК містить близько 40 геномних аберацій, однак, на відміну від багатьох інших видів раку, вважається, що при ГЦК лише деякі з цих мутацій служать рушіями онкогенезу. Ймовірно, основні або «стволові» (trunk) мутації кількох молекулярних шляхів формують ядро онкогенезу, до яких згодом долучаються «гілкові» (branch). Ця гіпотеза отримала підтвердження картуванням даних повного екзомного секвенування 34 пухлин від шести пацієнтів із мультифокальною ГЦК [62]. Серед аберантно експресованих генів найчас-

тіше зустрічаються мутації генів *TERT*, *TP53*, *CTNNB1*, *AXIN1*, *LAMA2*, *ARID1A*, *ARID2*, *WWP1*, *RPS6KA3*, *ATM*, *CDKN2A*, *KMT2D*, *NFE2L2*, *ERRF1*, *ZIC3*, *ALB*, *KMT2C*, *IRF2*, *BAZ2B*, *UBR3* та інші [63]. Повне екзомне секвенування 243 пухлин виявило 161 потенційну драйверну мутацію, що залучали 11 основних шляхів щонайменше у 5 % пухлин [64]. Найчастіше задіяними шляхами були промотор *TERT* (60 %), WNT/ β -катенін (54 %), PI3K/ATK/mTOR (51 %), TP53/клітинний цикл (49 %), MAPK (43 %), шлях диференціації печінки (34 %), епігенетична регуляція (32 %), ремоделювання хроматину (28 %), оксидативний стрес (12 %), JAK/STAT (9 %) і трансформуючий фактор росту β (TGF- β) (5 %).

Таким чином, молекулярний канцерогенез при ГЦК є мультифакторним і включає генетичні мутації, епігенетичні зсуви, порушення імунного контролю та метаболічні зміни. Розуміння цих механізмів є основою розвитку персоналізованої медицини та створення індивідуалізованих програм лікування.

Молекулярна класифікація ГЦК

За останні десятиліття комплексне молекулярно-генетичне профілювання тисяч зразків ГЦК створило міцну основу для системи класифікації за послідовними молекулярними та прогностичними характеристиками з метою стратифікації лікування шляхом групування пацієнтів у різні терапевтичні класи. У новаторському дослідженні J.S. Lee та співавт. (2004) за даними аналізу транскриптомних мікрочипів виділено два кластери (А та В) ГЦК, які демонстрували значні відмінності у виживаності та біологічних особливостях (табл. 1) [65].

Таблиця 1 — Основні системи класифікації ГЦК

Системи класифікації	Субкласи	
	Проліферативний	Непроліферативний
Lee, 2004	Кластер А	Кластер В
Boyault, 2006	G1, G2, G3	G4, G5, G6
Chiang, 2008	Проліферація	<i>CTNNB1</i> , полісомія 7, інтерферон
Hoshida 2009	S1, S2	S3
TCGARN 2017	iКластер1, iКластер2	iКластер3
Клінічні особливості	Низька виживаність, висока судинна інвазія, жінки, азіати, високий рівень АФП, HBV, нормальна маса тіла, слабо диференційовані гепатоцити	Покращена виживаність, низький рівень судинної інвазії, алкоголь, HCV, нижчий рівень АФП, добре диференційовані гепатоцити, менший розмір пухлини
Мутації	CDK4, CNNB1, CKS2, PTMA/ProT, SET, MAPK3, CCNB1, CCNA2, AXIN1, PIK3CA, TP53, AKT, MYC, TGF- β , TERT, MYBL2 PLK1, MK167	<i>CTNNB1</i> , <i>CDH1</i> , <i>TCF1</i> Сайленсинг <i>CDKN2A</i> шляхом гіперметилування; відносно часта мутація промотора <i>TERT</i> , <i>TP53</i>

Примітки: AKT (AKT serine/threonine kinase 1) — ген AKT серин/треонін кінрази 1; AXIN1 — ген аксину-1; CCNB1 (Cyclin B1) — ген цикліну B1, CCNA2 (Cyclin A2) — ген цикліну A2; CDH1 (Cadherin 1) — ген E-кадгерину 1, CDK4 (Cyclin dependent kinase 4) — ген циклін-залежної кінрази 4; CNNB1, CKS2 (Cyclin-dependent kinase regulatory subunit 2) — ген регуляторного суб'юніту 2 циклін-залежної кінрази; CTNNB1 — ген бета-катенину 1; MAPK3 (mitogen-activated protein kinase 3) — ген мітоген-активованої протеїнкінази 3; MYBL2 (MYB proto-oncogene like 2) — ген зв'язувального Myb білка B; MK167 (marker of proliferation Kiel 67) — ген маркера проліферації Ki-67; MYC (MYC proto-oncogene) — ген MYC протоонкогену; PLK1 (Polo like kinase 1) — ген полоподібної кінрази 1; PTMA/ProT (Prothymosin, alpha) — ген протимозину альфа; SET, PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) — ген каталітичної субодиниці альфа фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфат-3-кінази; TCF1 (T cell factor-1) — ген Т-клітинного фактора 1; TERT (Telomerase reverse transcriptase) — ген теломерази зворотної транскриптази; TGF- β (Transforming Growth Factor beta) — ген трансформуючого фактора росту бета; TP53 — ген протеїну p53; TCGARN (The Cancer Genome Atlas Research Network) — дослідницька мережа Атласу геному раку.

Згодом були розроблені додаткові системи класифікації: Boyault та ін. (G1–G6) [66], Chiang та ін. (5 класів) [67], Hoshida та ін. (S1–S3) [68], дослідницької мережі Атласу геному раку (The Cancer Genome Atlas Research Network — TCGARN) (iКластер1 — iКластер3) [69]. Для стандартизації номенклатури та мінімізації потенційної неоднозначності було запропоновано розподіл ГЦК на проліферативний і непроліферативний субкласи, кожен із яких становить приблизно 50 % випадків ГЦК [70]. Проліферативний субклас пов'язаний із HBV, з абераціями у TP53, RAS, mTOR, інсуліноподібному факторі росту (insulin-like growth factor — IGF), факторі росту фібробластів 19 (Fibroblast growth factor 19 — FGF19) і цикліні D1 (CCND1), а також загалом з гіршим прогнозом. Непроліферативний субклас асоціюється з алкоголем і HCV і має кращий прогноз. Загалом системи класифікації, враховуючи гетерогенність ГЦК, забезпечують основу для розробки стратегій лікування, специфічних для кожного підкласу.

Скринінг ГЦК

Метою онкоскринінгового дослідження є виявлення ГЦК у безсимптомної особи, оскільки раннє виявлення передбачає підвищення ефективності лікування та виживаності пацієнта [71]. Згідно з настановами МОЗ України (2024) [12] та EASL (2025) [2] скринінг ГЦК повинен проводитися у групах ризику, отже, рекомендований пацієнтам із цирозом вірусної (HBV, HCV) та невірусної етіології (МАСХП, алкогольне ураження печінки та інші), а також HBV-інфікованим пацієнтам без цирозу. Менш поширеними причинами цирозу, що підлягають скринінгу, є вторинний біліарний цироз, хвороба Вільсона, склерозуючий холангіт, гранулематозна хвороба, хвороба накопичення глікогену IV типу, медикаментозно-індуковані захворювання печінки, обструкція венозного відтоку, хронічна правостороння серцева недостатність і трикуспідальна регургітація. Досягнення стійкої вірусологічної відповіді завдяки противірусному лікуванню у пацієнтів із вірус-індукованим цирозом не звільняє їх від продовження регулярного скринінгу, оскільки зменшує, але не усуває ризик розвитку ГЦК [72].

Для скринінгу рекомендується проведення ультразвукового дослідження печінки у комбінації з визначенням альфа-фетопротейну (АФП) кожні 6 місяців (LoE 3, сильна рекомендація) (рис. 3).

Оптимальний інтервал скринінгу був визначений за даними досліджень про середній час подвоєння розмірів вогнища (3–9 місяців). Інтервал спостережень у 6 місяців показав однакову ефективність із 3–4-місячними інтервалами та виявився кращим за 12-місячний [73]. У разі виявлення пухлинного вузла печінки розміром

≥ 10 мм або підвищеного рівня АФП рекомендується додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ. При виявленні вузлів менше 10 мм УЗД та вимірювання рівня АФП слід повторити через 3–6 місяців.

Рекомендація залучення осіб високого ризику до програм скринінгу базується на результатах рандомізованого контрольованого дослідження Bo-Heng Zhang та співавт. (2004), яке показало, що застосування скринінгу призводить до зниження смертності від ГЦК на 37 % [74]. Кокранівський метааналіз (2021) продемонстрував високі показники діагностичної точності комбінованого застосування УЗД та АФП (пороговий рівень 20 нг/мл): чутливість 96 % (95% CI 88–98 %), специфічність 85 % (95% CI 73–93 %) [75]. Водночас слід взяти до уваги, що частота хибнонегативних результатів УЗД є достатньо високою: приблизно в одного із п'яти пацієнтів ГЦК діагностується на пізній стадії попри регулярний скринінг. Вимірювання АФП кожні 6 місяців підвищує чутливість скринінгу, але за рахунок зниження специфічності, отже, появи більшої кількості (15 %) хибнопозитивних результатів, що потребують додаткових досліджень.

Сьогодні скринінг ГЦК серед пацієнтів із хронічним захворюванням печінки на стадії розвинутого фіброзу не має достатньої доказової бази, щоб бути рекомендованим, хоча у великому когортному дослідженні у США за участю 1773 пацієнтів із МАСХП доведено, що ступінь фіброзу визначає ризик розвитку ГЦК: рівень захворюваності на ГЦК у пацієнтів із фіброзом F3 був вищим, ніж рівень захворюваності у пацієнтів із фіброзом F0–F2, і становив 0,34 на 100 людей/рік [76].

Діагностика

ГЦК має тривалий безсимптомний перебіг, що ускладнює ранню діагностику. Клінічні прояви з'являються переважно на пізніх стадіях і можуть бути неспецифічними, такими як загальна слабкість, втрата апетиту, зниження маси тіла, або зумовленими хронічним захворюванням печінки (біль або відчуття тяжкості у правому підребер'ї, асцит, ознаки портальної гіпертензії, жовтяниці) [77]. Для раннього виявлення захворювання діагностика ГЦК проводиться у групах ризику, зокрема серед пацієнтів із HBV-інфекцією або цирозом будь-якої етіології, та повинна базуватися на неінвазивних критеріях візуалізації, отже, не потребує патоморфологічної верифікації у типових випадках. Концепція неінвазивної візуалізаційної діагностики, що ґрунтується на виявленні характерних для поетапного гепатоканцерогенезу змін васкуляризації шляхом контрастування, була впроваджена у 2001 р. Діагностичне зображення ГЦК передбачає використання мультифазного протоколу КТ печінки із внутрішньовенним контрастуванням або МРТ із внутрішньовенним контрастним підсиленням. Сьогодні основними радіологічними ознаками ГЦК вважаються: 1) інтенсивне артеріальне захоплення або підсилення (arterial phase hyperenhancement — APHE); 2) гіпоінтенсивність у портальній/відстроченій фазі або «вимивання» контрасту (washout); 3) підсилення капсули та збільшення її розмірів порівняно з попередніми зображеннями.

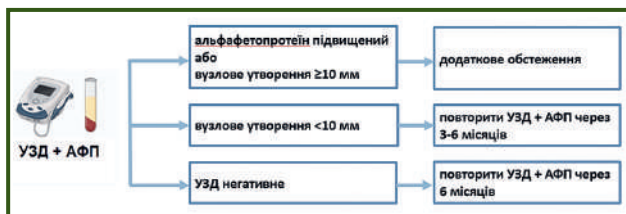


Рисунок 3 — Скринінг ГЦК у групах ризику

У 2011 р. для стандартизації термінології, уніфікації характеристики спостережень та інтерпретації даних була впроваджена система узагальнених даних зображень печінки (Liver Imaging Reporting and Data System — LI-RADS) [78]. На основі комбінації візуалізаційних ознак і їх еволюції з часом LI-RADS поділяє ураження печінки на 5 основних категорій: від явно доброякісних (LR-1) до зіставних із ГЦК (LR-5) (табл. 2).

Окремою категорією LI-RADS виділяє посилення м'яких тканин у вені як «пухлину у вені» (tumour-in-vein — LR-TIV), яка має високу специфічність для діагностики макроскопічної судинної інвазії. Крім того, категорією LR-M позначаються не специфічні для ГЦК ймовірно злоякісні ураження, що демонструють мішенеподібну морфологію.

Критерії LI-RADS є високочутливими та специфічними для діагностики ГЦК у пацієнтів із цирозом і мають прийнятну точність у пацієнтів із нециротичною HBV-інфекцією [13]. Численні дослідження демонструють, що зіставність LR-5 з ГЦК становить 95–99 % [79]. Для уражень, класифікованих як LR-4, ймовірність ГЦК становить ~ 75 %, тому в цих випадках AASLD рекомендує проведення біопсії або контрольної візуалізації через три місяці з обговоренням міждисциплінарною групою тактики оптимального спостереження. Ураження LR3 мають ймовірність ГЦК ~30 %, потребують продовження спостереження з повторною КТ або МРТ через 3–6 місяців. Класифіковані як LR-M ураження у 93–100 % випадків є злоякісними, але лише 29–44 % із них є ГЦК, що вимагає проведення біопсії [80]. Слід зазначити, що відносно доброякісні ураження (LR 1–2) потребують ретельного контролю і продовження динамічного скринінгу.

LI-RADS не рекомендована для застосування у пацієнтів віком до 18 років, пацієнтів із цирозом, спричиненим вродженим печінковим фіброзом, судинними захворюваннями, такими як спадкова геморагічна телангіектазія, синдром Бадда — Кіарі, хронічна оклюзія ворітної вени, серцева недостатність, або у пацієнтів із дифузною вузловою регенеративною гіперплазією.

Ультразвукове дослідження з контрастним підсиленням (contrast-enhanced ultrasound — CEUS) може використовуватися експертними центрами при непереконливості результатів КТ або МРТ. У проспективному багатоцентровому дослідженні CEUS продемонстрував специфічність 92,9 % проти 76,8 % для КТ і 83,2 % для МРТ у вузликах розміром 10–20 мм [81]. Водночас вища чутливість КТ та МРТ у виявленні ГЦК через вищий порівняно з CEUS рівень виявлення феномена «вимивання» надає перевагу цим методам і позиціонує їх як першу лінію обстеження для неінвазивної діагностики ГЦК.

Морфологічна діагностика

Морфологічна діагностика ГЦК є важливим компонентом підтвердження діагнозу у випадках, коли радіологічні критерії є непереконливими, а також для уточнення гістологічного варіанта пухлини та проведення молекулярних досліджень. Відповідно до рекомендацій МОЗ України (2024) та EASL 2025 біопсія печінки не є обов'язковою у пацієнтів із типовими радіологічними ознаками ГЦК у популяції високого ризику, проте залишається важливою у сумнівних випадках, при плануванні персоналізованої терапії та клінічних дослідженнях. Класичними морфологічними ознаками ГЦК є трабекулярний, псевдогладулярний або компактний тип проліферації; підвищене ядерно-цитоплазматичне співвідношення; виражена клітинна атипія, гіперхромія ядер; численні мітози; наявність інтрацитоплазматичних включень [82]. Сучасна класифікація ВООЗ офіційно визнає 8 морфологічних підтипів ГЦК: фіброламелярний, скірозний, світлоклітинний, стеатогепатитний, макротрабекулярний, збагачений нейтрофілами та лімфоцитами, хромофобний (табл. 3) [83].

Деякі гістотипи (зокрема, макротрабекулярний) пов'язані з несприятливим прогнозом, тоді як інші (наприклад, збагачений лімфоцитами) мають кращий прогноз. Окрім диференціації на підтипи, на практиці зазвичай використовується гістологічна градація диференціації (висока/помірна/низька), яка також має прогностичне значення.

Діагностичні біомаркери

Сироваткові біомаркери є важливим додатковим інструментом для раннього виявлення, прогнозування та моніторингу ефективності лікування ГЦК. Прогрес у мультіомних технологіях, включаючи секвенування наступного покоління (NGS), мас-спектрометрію та рідинну біопсію, що виявляють циркулюючі пухлинні клітини, фрагменти ДНК (ctDNA) та позаклітинні везикули, змінив розуміння молекулярного ландшафту ГЦК, значно розширив перелік потенційних маркерів, визначивши їх сильні та слабкі сторони (табл. 4) [84].

Найбільш вивченими сьогодні є сироваткові протеїнові біомаркери, зокрема АФП, АФП-L3, DCP. Підвищення рівня АФП > 200 нг/мл має специфічність, що наближається до 100 %, але чутливість менше 40 % [75]. Водночас значний відсоток пацієнтів із ГЦК може мати нормальний рівень АФП, навіть на пізніх стадіях захворювання, що обмежує його використання як самостійного тесту для виявлення ГЦК.

Таблиця 2 — Стандартизація зображень за системою LI-RADS

Підсилення в артеріальну фазу (APHE)		Відсутнє		Непериферичне		
Розмір, мм		< 20	≥ 20	< 10	10–19	≥ 20
Додаткові ознаки: 1) «псевдокапсула»; 2) «вимивання» у венозну фазу (непериферичне); 3) збільшення розмірів вище порогових значень	Немає	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 LR-5	LR-5
	≥ 2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5

Дес-γ-карбоксипротромбін (DCP) — варіантна форма протромбіну, яка має дефіцит γ-карбоксильних залишків, що призводить до порушення здатності крові до згортання, відомий також як білок, індукований відсутністю вітаміну К або антагоністом II (PIVKA-II), має вищу порівняно з АФП чутливість і специфічність у диференціації ГЦК від хронічних незлоякісних захворювань печінки. Чутливість може бути підвищена шляхом поєднання DCP та АФП [85].

Глікозильована L3-ізоформа альфа-фетопротеїну (АФП-L3) вважається специфічним маркером ГЦК. Визначення відношення АФП-L3 до загального АФП (АФП-L3%) дозволяє діагностувати ГЦК на ранній стадії. Оптимальні порогові значення для АФП (5 нг/мл) та АФП-L3 (4 %) демонструють чутливість 79 % і специфічність 87 % для виявлення ГЦК [95]. Рівень АФП-L3 ≥ 10 % від загального АФП асоційований із вищим ризиком прогресування та рецидиву.

Таблиця 3 — Морфологічні субтипи ГЦК

Субтипи	Морфологічні ознаки	Молекулярна характеристика	Клінічні особливості
Фіброламельярний	Центральний рубець, великі полігональні клітини, еозинофільна гранулярна цитоплазма, фіброзні смуги у ламелярних патернах, бліді тільця	<i>DNAJB1-PRKACA</i> , активація шляху PKA, мутації <i>PRKAR1A</i> при синдромі Карні	Молоді пацієнти, нециротична печінка, вищий рівень метастазування у лімфатичні вузли, прогноз подібний до звичайної ГЦК у нециротичній печінці
Стеатогепатитний	Великокрапельний стеатоз, балонування, тільця Меллорі — Денка, перичелюлярний фіброз	Активация сигнального шляху IL6/JAK/STAT, нижчий рівень мутацій <i>CTNNB1</i> , <i>TERTp</i> і <i>TP53</i> порівняно зі звичайною ГЦК	Пов'язаний із різними етіологіями, включаючи вірусний гепатит, без суттєвої різниці у виживаності порівняно із традиційною ГЦК
Макротрабекулярний	Макротрабекули (6–10 або більше клітин) займають > 50 % пухлини, можуть змішуватися з іншими моделями росту	Мутації <i>TP53</i> , ампліфікація <i>FGFR3</i> , маркери, пов'язані з ангиогенезом (наприклад, VEGF)	Агресивний, часто у пацієнтів із HBV, великі пухлини, високий рівень АФП, судинна інвазія, низька виживаність
Скірозний	Фіброзна строма, що займає > 50 % пухлини, хаотичне відкладення колагену, гепатоїдна морфологія	Мутації <i>SC1/TSC2</i> , сигналізація TGF-β, гени епітеліально-мезенхімального переходу	Демографічні показники подібні до звичайної ГЦК, може бути пов'язаний із гіперкальціємією та гіпофосфатемією, подібність візуалізації з ХКЦ, суперечливі клінічні результати
Хромобобний	Хромобобна цитоплазма, вогнищева різка ядерна анаплазія та псевдокісти	АЛТ, хромосомна нестабільність, відсутність мутації <i>TERTp</i>	Пов'язаний з інфекцією HBV, прогноз подібний до звичайної ГЦК
Збагачений лімфоцитами	Щільні лімфоцитарні інфільтрати (> 50 % площі пухлини), третинні лімфоїдні структури	Ампліфікація хромосоми 11q13.3 (<i>CCND1</i> , <i>FGF19</i>), сигнатура імунних контрольних точок	Сприятливий прогноз, немає зв'язку з EBV, мікростелітною нестабільністю або гіперметилуванням ДНК
Збагачений нейтрофілами	Значна нейтрофільна інфільтрація, низька диференціація із саркоматоїдною трансформацією	G-CSF, високі прозапальні маркери, ефективна репарація	Підвищений рівень лейкоцитів у крові та рівні IL-6 і СРБ, високий рівень рецидивів, несприятливий прогноз, терапевтичний потенціал інгібіторів імунних контрольних точок
Світлоклітинний	Прозора цитоплазма, головним чином через накопичення глікогену, що охоплює > 80 % пухлинних клітин	Не виявлено чітких молекулярних шляхів	Невірусна етіологія, менший розмір пухлини, краща диференціація, сприятливий прогноз навіть при метастазах

Примітки: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АФП — альфа-фетопротеїн; СРБ — С-реактивний білок; ІЛ-6 — інтерлейкін-6; EBV (Epstein-Barr Virus) — вірус Епштейна — Барр; HBV (Hepatitis B Virus) — вірус гепатиту В; CCND1 (Cyclin D1) — ген цикліну 1; FGF19 (Fibroblast growth factor 19) — фактор росту фібробластів 19; G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor) — гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; TGF-β (Transforming Growth Factor beta) — трансформуючий фактор росту бета; TERTp (Telomerase reverse transcriptase promotor) — промотор гену теломерази зворотної транскриптази; VEGF (Vascular endothelial growth factor) — судинний ендотеліальний фактор росту; SC1/TSC2 (TSC complex subunit 1/2) — гени гамартину та туберину; DNAJB1 (DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B1) — член B1 родини білків теплового шоку; PRKACA (Protein kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha) — ген каталітичної субодиниці альфа, активованої цАМФ протеїнкіназою.

Таблиця 4 — Біомаркери для діагностики ГЦК [85]

Категорія	Приклади біомаркерів	Переваги	Обмеження	Посилання
Протеїни	АФП, АФП-L3, дес-γ-кар-боксипротромбін (DCP), мідкін (MDK), гліпікан-3, остеопонтин, шкала GALAD	Широкодоступні, неінва-зивні або мінімально інва-зивні, прості	Низька чутливість і специ-фічність для ранньої стадії ГЦК, можливість підвищення без ГЦК	[86–88]
Новітні біомаркери	Нуклеїнові кислоти: miR-NAs lncRNAs, circRNAs, ctDNA	Потенційно висока чут-ливість і специфічність, потенціал для персоналі-зованої медицини	Технічна складність, по-треба у спеціалізованому обладнанні	[89–91]
	Екзосоми, екстрацелю-лярні везикули, інтегрова-ні омїки	Неінвазивні, пухлино-спе-цифічні, стабільні, цільова терапія	Перебувають у проце-сі розробки, потрібні додаткові дослідження ефективності у клінічних умовах	[92]
	Метаболіти: амінокислоти, жовчні кислоти	Неінвазивний підхід, по-тенціал раннього виявлен-ня, потенціал для мульти-маркерних панелей	Обмежене розуміння кон-кретних ролей, проблеми стандартизації	[93]
	miRNAs сечі, калу	Неінвазивний, ранній потенціал виявлення, маркер стану кишечника та можливість виявлення раку на ранній стадії	Низька чутливість і специ-фічність	[94]

Високі рівні сироваткового АФП, АФП-L3 та DCP пов’язані з агресивним перебігом ГЦК та корелюють із морфологічними прогностичними факторами, включаючи мікроскопічну судинну інвазію та низьку диференціацію [96]. Підвищені рівні цих маркерів пов’язані з гіршим прогнозом і передбачають рецидив пухлини після резекції або трансплантації печінки [97].

Сироваткові біомаркери є важливою складовою частиною діагностичного інструментарію при ГЦК, однак їх використання має бути комбінованим із даними візуалізації. Попри продемонстрований численними дослідженнями величезний потенціал, неінвазивні маркери потребують валідації у когортних дослідженнях фази III–IV, отже, не рекомендовані для самостійного використання у діагностиці ГЦК. Мультибіомаркерні панелі та певні молекулярні сигнатури, ймовірно, у майбутньому зможуть значно підвищити точність скринінгу і діагностики ГЦК.

Диференційна діагностика ГЦК

Численні гіперваскулярні вогнищеві утворення печінки злоякісного (ангіосаркома, епітеліоїдна гемангіоендотеліома) та доброякісного характеру (аденома, фокальна нодулярна гіперплазія, ангіоміоліпома, гемангіома, реактивна лімфоїдна гіперплазія, запальні ураження, артеріопортальний шунт) можуть імітувати ГЦК за клінічними або візуалізаційними характеристиками [98]. Сучасні методи діагностики, такі як динамічна МРТ, мультidetекторна КТ, дифузійно-зважена МРТ, використання гепатоспецифічних контрастних агентів і системи стандартизації (LI-RADS), дозволяють значно підвищити точність розмежування [99].

Гіперваскулярні метастази печінки зазвичай виникають із первинних нейроендокринних пухлин, нирково-клітинної карциноми, карциноми щитоподібної

залози, хоріокарциноми або меланоми і мають радіологічні ознаки, подібні до ГЦК. На відміну від ГЦК, метастази часто множинні, розташовані дифузно, тоді як ГЦК частіше солітарна або з обмеженим мультифокусним ураженням. Метастази виявляються за відсутності цирозу у більшості пацієнтів. Патерни підсилення варіюють і залежать від типу первинної пухлини, ПЕТ-КТ може бути корисною у виявленні первинного вогнища.

Первинна печінкова лімфома (primary hepatic lymphoma — PHL) є достатньо рідкісним ураженням, що виникає у нециротичній печінці, є переважно солітарною, однорідною за структурою. Для PHL характерна відсутність типової артеріальної гіперваскуляризації та «вимивання», характерних для ГЦК. ПЕТ-КТ із фтордезоксиглюкозою зазвичай свідчить про високу метаболічну активність.

Диспластичні вузли (dysplastic nodules — DN) достатньо часто виявляються при цирозі печінки, є передраковими змінами. Їм притаманні гомогенність структури, повільне зростання, відсутність артеріальної гіперваскуляризації та «вимивання». При МРТ із контрастуванням можуть бути ізоінтенсивними, тоді як ГЦК гіпоінтенсивна. Поява патерну пухлини всередині вузла (nodule-in-nodule) свідчить про прогресування до ГЦК.

Фокальна нодулярна гіперплазія (focal nodular hyperplasia — FHN) частіше зустрічається у молодих жінок і розвивається у нециротичній печінці, тоді як ГЦК зазвичай формується на тлі цирозу під впливом факторів ризику. FHN демонструє значне посилення в артеріальну фазу, що відображає її судинну природу, тоді як при ГЦК цей феномен менш інтенсивний. Патерн «вимивання» у венозній фазі зустрічається при FHN значно рідше, ніж при ГЦК. Характерною для FHN ознакою є наявність центрального рубця всередині ураження.

Для підвищення точності диференційної діагностики використовуються: 1) система стандартизації опису та категоризації уражень печінки (LI-RADS), яка дозволяє прогнозувати ймовірність ГЦК без біопсії [100]; 2) дифузійно-зважені зображення (diffusion-weighted images — DWI) та гепатобіліарні контрастні агенти (гадоксетова кислота), що підвищують чутливість і специфічність ранньої діагностики; 3) штучний інтелект (ШІ), який демонструє високу точність у розмежуванні ГЦК та FHN, має потенціал для впровадження у клінічну практику як інструмент підтримки рішень [98]; 4) ПЕТ-КТ із 18F-холіном або фтордезоксиглюкозою, що демонструє ефективність для виявлення метастазів в атипичних випадках.

Сучасні алгоритми диференційної діагностики ґрунтуються на мультипараметричній візуалізації, використанні LI-RADS, функціональних методів (DWI, ПЕТ/КТ) і новітніх ШІ-технологій. Застосування цих підходів дозволяє мінімізувати потребу в інвазивній біопсії та забезпечити точне визначення діагнозу, що є критично важливим для вибору оптимальної терапевтичної тактики.

Принципи міждисциплінарного менеджменту

Ведення пацієнтів із ГЦК у сучасних умовах базується на міждисциплінарному підході, що передбачає скоординовану роботу команди фахівців із суміжних галузей медицини. Необхідність динамічної взаємодії зумовлена мультифакторністю розвитку та варіабельністю перебігу захворювання, супутнім ураженням печінки (найчастіше цирозом), а також широким спектром доступних діагностичних і терапевтичних опцій. Згідно з оновленими рекомендаціями EASL 2025 ефективне ведення пацієнтів із ГЦК потребує багатопараметричної оцінки ризиків і прогнозу перебігу, що проводиться мультидисциплінарною командою (рис. 4).

До складу мультидисциплінарної команди входять: 1) гастроентеролог/гепатолог, який контролює перебіг хронічної патології печінки й оцінює її функціональний стан; 2) онколог — визначає доцільність і тип системної, таргетної, імунотерапії, комбінованих схем лікування; 3) гепатобіліарний хірург — оцінює необхідність і тип хірургічного втручання чи трансплантації; 4) інтервенційний радіолог — оцінює доцільність методів абляції; 5) радіолог — здійснює візуалізаційну діагностику відповідно до LI-RADS; 6) патоморфолог — проводить гістологічну верифікацію; 7) нутриціолог, психолог, фахівець паліативної допомоги — за потреби, переважно на пізніх стадіях.

Прийняття клінічних рішень рекомендовано здійснювати на консиліумах мультидисциплінарної команди з урахуванням стадії захворювання, функції печінки, загального стану пацієнта, молекулярно-біологічних характеристик пухлини; індивідуальних потреб пацієнта. У рекомендаціях EASL (2025) чітко підкреслюється необхідність інтегрованого планування, яке враховує варіанти переходу між локальними, системними та хірургічними методами. Успішне лікування передбачає координацію дій фахівців на всіх етапах ведення хворо-

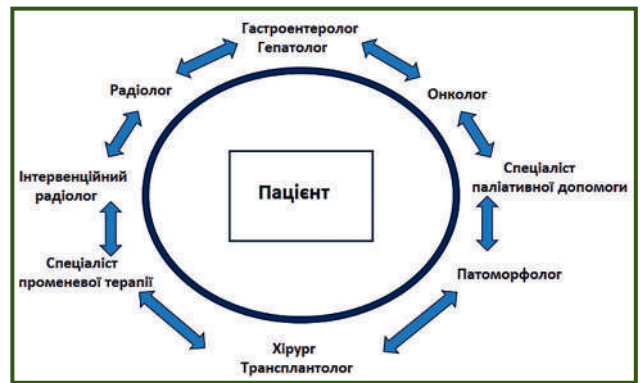


Рисунок 4 — Модель мультидисциплінарної команди у менеджменті ГЦК [101]

го. Настанова EASL (2025) наголошує на необхідності дотримання актуальних рекомендацій, зокрема системи LI-RADS для стандартизації візуалізації, настанов із лікування HBV, HCV, цирозу, портальної гіпертензії, MACXP як фонових захворювань, що впливають на тактику ведення пацієнта. Усе зазначене формує єдину платформу доказового, пацієнт-орієнтованого та динамічного менеджменту, адаптованого до конкретного клінічного сценарію.

Клінічний випадок. Пацієнтка 58 років, звернулася зі скаргами на слабкість, втому, зменшення апетиту, біль у правому та лівому підребер'ї, нудоту, гіркоту у роті. Біль не виражений, ниючого характеру, виникає через пару годин після їжі. Втрата ваги 5 кг за місяць.

Анамнез. Вважає себе хворою близько 15 років, коли був діагностований хронічний гепатит, асоційований із вірусом С, 1b генотип, із вираженою активністю, з вірусним навантаженням 10^{12} коп/мл. За даними еластометрії, рівень фіброзу печінкової тканини F2 за шкалою METAVIR. Проведено противірусне лікування у 2018 р. Кожні 6 місяців контролювала біохімічні показники печінкового комплексу, РНК вірусного гепатиту С, УЗД ОЧП. З 2021 по 2024 р. по медичну допомогу не зверталася, обстежень не проходила. Стан погіршився 6 місяців тому, з'явився біль у правому боці та нудота зранку. У менопаузі. Алергічний і гемотрансфузійний анамнез не обтяжені. Постійно приймає аспірин, розувастатин, сартан.

Об'єктивно. При огляді загальний стан середньої тяжкості. Гіперстеник. Вага 98 кг, зріст 162 см, ІМТ 37,3. Шкірні покриви звичайного кольору, вологі. Язик вологий, густо обкладений білим нальотом. Живіт м'який, бере участь у диханні, при пальпації болісний у правому підребер'ї. Печінка та селезінка не збільшені. Симптоми подразнення очеревини відсутні.

Лабораторні показники. Загальний аналіз крові: гемоглобін 110 г/л, еритроцити 4,0 Т/л, лейкоцити 6,6 Г/л, тромбоцити 148 Г/л, ШОЕ 26 мм/год. Біохімічний аналіз крові: загальний білок 60 г/л, білірубін загальний 9,8 мкмоль/л, АЛТ 32 Од/л, АСТ 26,4 Од/л, фосфатаза лужна 216, ГГТП 90,0.

РНК HCV, ДНК HBV, At до ВІЛ — негативні. Рівень альфа-фетопротеїну (АФП) 320 нг/мл. Антимітохондріальні антитіла — негативні.

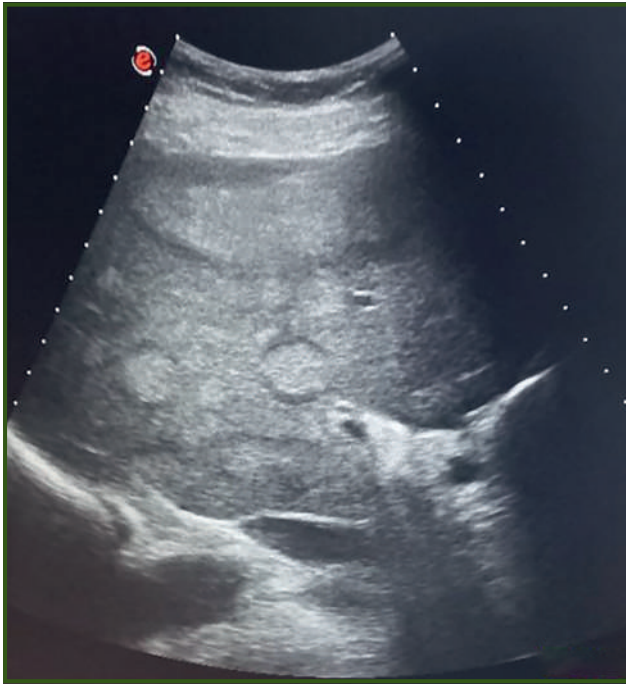


Рисунок 5 — Ультразвукове дослідження печінки хворої з ГЦК

УЗД черевної порожнини: ознаки новоутворень у печінці, неоднорідних, різних розмірів, максимальний розмір 22 мм, із контуром. Захворювання печінки? Ліпоматоз печінки? Ознаки хронічного холециститу з біліарним сладжем (рис. 5).

Езофагогастродуоденоскопія: еритематозна гастропатія (антральний відділ), уреазний тест — негативний.

Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини з болюсним контрастуванням (йогексол 350). Висновок: тумор печінки.

Враховуючи клінічні, інструментальні та лабораторні дані, хвору направлено на консультацію до онколога. Далі пацієнтка самостійно звернулася до медичного центру у Туреччині. На консилиумі мультидисциплінарною командою лікарів прийнято рішення про необхідність виконання біопсії печінки.

Морфологічне дослідження: гепатоцелюлярна карцинома.

Консилиум команди лікарів з урахуванням стадії захворювання, загального стану хворої, характеристик пухлини рекомендував план лікування: часткову резекцію печінки, хіміотерапію, постійне спостереження кожні три місяці.

Лікарі-хірурги виконали часткову резекцію печінки, післяопераційний період минув без ускладнень.

Пацієнтка виписана для подальшого спостереження і лікування онкологами. Приймає хіміотерапію. Через два місяці після резекції показники печінкових проб у межах норми, крім загального білірубіну 46 мкмоль/л, рівень АФП — 210 нг/мл. Радіолог на час обстеження виключає пролонгацію захворювання.

Спостереження за хворою триває.

При аналізі клінічного випадку слід зазначити, що ГЦК діагностована через 7 років після успішного противірусного лікування гепатиту С. Захворювання не

мало яскравої або специфічної клінічної маніфестації, «червоних прапорців», скарги мали загальний характер. На жаль, у 2021–2024 рр. скринінг ГЦК не проводився, захворювання діагностовано не на ранній стадії, але обмеженість локалізації процесу дозволила виконати часткову резекцію печінки та планувати короткотривалу хіміотерапію. Прогноз пацієнтів після резекції печінки, за даними літератури, сприятливий, п'ятирічна виживаність становить 34–55 %.

Висновки

Таким чином, ГЦК залишається актуальною медико-соціальною проблемою у світі та в Україні через високий рівень захворюваності та низькі показники виживаності. В етіологічній структурі ГЦК провідну роль продовжують відігравати HBV- та HCV-інфекція, проте зростає роль метаболічних чинників, зокрема МАСХП та ожиріння. Скринінг у групах ризику шляхом ультразвукового дослідження та визначення альфа-фетопроतेїну кожні шість місяців є ключовим для раннього виявлення ГЦК та покращення прогнозу. Візуалізаційні критерії LI-RADS, неінвазивні біомаркери та морфологічна верифікація дозволяють забезпечити ранню первинну та диференційну діагностику та стратифікацію пацієнтів. Міждисциплінарний підхід до ведення хворих є обов'язковим згідно з оновленими рекомендаціями EASL 2025, що забезпечує інтеграцію інноваційних технологій у клінічну практику, розвиток персоналізованих стратегій діагностики й оптимізацію медичної допомоги хворим із ГЦК.

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

Інформація про фінансування. Робота не потребувала додаткового фінансування.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Завгородня Н.Ю. — написання статті, дизайн дослідження; Власова О.М. — пошук та вивчення наукової літератури.

Список літератури

1. Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/today/>.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025;82(2):315–374. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.028.
3. Singal AG, Ng M, Kulkarni A. Advancing Surveillance Strategies for Hepatocellular Carcinoma: A New Era of Efficacy and Precision. *J Clin Exp Hepatol.* 2024;14(6):101448. doi: 10.1016/j.jceh.2024.101448.
4. Suddle A, Reeves H, Hubner R, Marshall A, Rowe I, Tiniaikos D, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of hepatocellular carcinoma in adults. *Gut.* 2024;73(8):1235–1268. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331695.
5. Global Cancer Observatory. URL: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>.
6. Singh SP, Madke T, Chand P. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol.* 2025;15(2):102446. doi: 10.1016/j.jceh.2024.102446.

7. Hwang SY, Danpanichkul P, Agopian V, Mehta N, Parikh ND, Abou-Alfa GK, et al. Hepatocellular carcinoma: updates on epidemiology, surveillance, diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S228-S254. doi: 10.3350/cmh.2024.0824.
8. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al; Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-755.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.057.
9. Verna EC, Phipps MM, Halazun KJ, Markovic D, Florman SS, Haydel BM, et al, US Multicenter HCC Transplant Consortium. Outcomes in liver transplant recipients with nonalcoholic fatty liver disease-related HCC: results from the US multicenter HCC transplant consortium. *Liver Transpl*. 2023;29(1):34-47. doi: 10.1097/LVT.0000000000000007.
10. Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine № 25. URL: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index.htm.
11. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 377 dated February 12, 2024. Unified clinical protocol "Hepatocellular carcinoma".
12. Hepatocellular carcinoma. Evidence-based clinical guideline, 2023.
13. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;78(6):1922-1965. doi: 10.1097/HEP.0000000000000466.
14. Wang J, Qiu K, Zhou S, Gan Y, Jiang K, Wang D, Wang H. Risk factors for hepatocellular carcinoma: an umbrella review of systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2025;57(1):2455539. doi: 10.1080/07853890.2025.2455539.
15. Awadh AA, Alharthi AA, Alghamdi BA, Alghamdi ST, Baqays MK, Binrabaa IS, et al. Coinfection of Hepatitis B and C Viruses and Risk of Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review and Meta-analysis. *J Glob Infect Dis*. 2024;16(4):127-134. doi: 10.4103/jgid.jgid_211_23.
16. Lin CL, Kao JH. Development of hepatocellular carcinoma in treated and untreated patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(3):605-622. doi: 10.3350/cmh.2022.0342.
17. Zamor PJ, Lane AM. Interpretation of HBV Serologies. *Clin Liver Dis*. 2021;25(4):689-709. doi: 10.1016/j.cld.2021.06.012.
18. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg AS, Brusse-laers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Viral Hepat*. 2021;28:1431-1442.
19. Lehle J, Soleimanpour M, Mokhtari S, Ebrahimi D. Viral infection, APOBEC3 dysregulation, and cancer. *Front Genet*. 2024;15:1489324. doi: 10.3389/fgene.2024.1489324.
20. Tan X, Xun L, Yin Q, Chen C, Zhang T, Shen T. Epigenetic Modifications in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. *J Viral Hepat*. 2025;32(2):e14044. doi: 10.1111/jvh.14044.
21. Bouajila N, Domenighetti C, Aubin HJ, Naassila M. Alcohol consumption and its association with cancer, cardiovascular, liver and brain diseases: a systematic review of Mendelian randomization studies. *Front Epidemiol*. 2024;4:1385064. doi: 10.3389/fevid.2024.1385064.
22. Zeng RW, Ong CEY, Ong EYH, Chung CH, Lim WH, Xiao J, et al. Global Prevalence, Clinical Characteristics, Surveillance, Treatment Allocation, and Outcomes of Alcohol-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(12):2394-2402.e15. doi: 10.1016/j.cgh.2024.06.026.
23. Wu YP, Yang XY, Tian YX, Feng J, Yeo YH, Ji FP, et al. Dose-dependent Relationship between Alcohol Consumption and the Risks of Hepatitis B Virus-associated Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis and Systematic Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2025;13(3):179-188. doi: 10.14218/JCTH.2024.00379.
24. Liang J, Kim N, Yang JD. Hepatocellular carcinoma risk prediction and early detection in patients with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:67. doi: 10.21037/igh-24-41.
25. Yuan C, Shu X, Wang X, Chen W, Li X, Pei W, et al. The impact of metabolic syndrome on hepatocellular carcinoma: a mendelian randomization study. *Sci Rep*. 2025;15(1):1941. doi: 10.1038/s41598-025-86317-z.
26. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S32-S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
27. Behari J, Gougol A, Wang R, Luu HN, Paragomi P, Yu YC, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease without cirrhosis or advanced liver fibrosis. *Hepatol Commun*. 2023;7(7):e00183. doi: 10.1097/HC9.0000000000000183.
28. Chu J, Cholanteril G, Yu X, Rana A, Natarajan Y, El-Se-rag HB, Kramer J, Kanwal F. Clinical Course and Outcomes of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Related Hepatocellular Cancer (NAFLD-HCC). *Dig Dis Sci*. 2023;68(3):1060-1070. doi: 10.1007/s10620-022-07565-x.
29. Crane H, Eslick GD, Gofton C, Shaikh A, Cholanteril G, Cheah M et al. Global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2024;30(3):436-448. doi: 10.3350/cmh.2024.0109.
30. Xiao S, Liu Y, Fu X, Chen T, Xie W. Modifiable Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Meta-Analysis. *Am J Med*. 2024;137(11):1072-1081.e32. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.06.031.
31. Pilling LC, Tamosauskaite J, Jones G, Wood AR, Jones L, Kuo CL, et al. Common conditions associated with hereditary haemochromatosis genetic variants: cohort study in UK Biobank. *BMJ*. 2019;364:k5222. doi: 10.1136/bmj.k5222.
32. Hagström H, Ndegwa N, Jalmeus M, Ekstedt M, Posserud I, Rorsman F, et al; Swedish Hepatology Study Group (SweHep). Morbidity, risk of cancer and mortality in 3645 HFE mutations carriers. *Liver Int*. 2021;41(3):545-553. doi: 10.1111/liv.14792.
33. Schneider CV, Decraecker M, Beaufrère A, Payancé A, Coilly A, Schneider KM, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency and primary liver cancers. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2025;1880(2):189290. doi: 10.1016/j.bbcan.2025.189290.
34. Fromme M, Schneider CV, Pereira V, Hamesch K, Pons M, Reichert MC, et al. Hepatobiliary phenotypes of adults with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gut*. 2022;71(2):415-423. doi: 10.1136/gut-jnl-2020-323729.
35. Tanash HA, Ekström M, Rönmark E, Lindberg A, Piitulainen E. Survival in individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) in comparison to a general population with known smoking habits. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700198. doi: 10.1183/13993003.00198-2017.
36. Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, Tanash H. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2022;60(4):2103200. doi: 10.1183/13993003.03200-2021.
37. Souza M, Lima LCV, Al-Sharif L, Huang DQ. Incidence of Hepatobiliary Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024 Dec 19:S1542-3565(24)01043-7. doi: 10.1016/j.cgh.2024.09.037.

38. Hansen S, Gilroy R, Lindsay I, Doty JR, Butschek RA, Danford CJ. A Meta-Analysis of Cumulative Incidence of Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation. *Dig Dis Sci*. 2024;69(12):4467-4475. doi: 10.1007/s10620-024-08470-1.
39. Merolle L, Ghirotto L, Schirotti D, Balestra GL, Venturelli F, Bassi MC, et al. Risk of cancer in patients with thalassemia and sickle cell disease: a systematic review. *Ann Med*. 2025;57(1):2522967. doi: 10.1080/07853890.2025.2522967.
40. Sato-Espinoza K, Valdivia-Herrera M, Chotiprasidhi P, Diaz-Ferrer J. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2025;31(23):107100. doi: 10.3748/wjg.v31.i23.107100.
41. Kornerup LS, Jepsen P, Bartels LE, Dahlerup JF, Vilstrup H. Lower Incidence of Hepatobiliary Cancer in *Helicobacter pylori*-Infected Persons: A Cohort Study of 53,633 Persons. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):793-799. doi: 10.1016/j.jceh.2021.11.013.
42. Penafiora JLGR, Requesto JRU, Romero KYB, Africa AER, De La Torre MIC, Patena JNN, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Hepatobiliary Cancer: A Meta-analysis and Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024;25(10):3363-3370. doi: 10.31557/APJCP.2024.25.10.3363.
43. Madala S, MacDougall K, Surapaneni BK, Park R, Girotra M, Kasi A. Coinfection of *Helicobacter pylori* and Hepatitis C Virus in the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2021;13(12):530-540. doi: 10.14740/jocmr4637.
44. Belayneh M, Tegegne BA, Lemma M, Abay Z, Belyhun Y. Clinical and biochemical characterization of hepatitis B surface antigen-positive patients with or without *Helicobacter pylori* co-infection at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Front Immunol*. 2025;16:1553411. doi: 10.3389/fimmu.2025.1553411.
45. Zhang J, Liu S, Zhang J, Feng M, Chen S, Zhang Y, et al. *Helicobacter pylori* induced miR-362-5p upregulation drives gastric cancer progression and links hepatocellular carcinoma through an exosome-dependent pathway. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1582131. doi: 10.3389/fcimb.2025.1582131.
46. Mohammadi Azad Z, Moosazadeh Moghaddam M, Fasihi-Ramandi M, Haghighat S, Mirnejad R. Evaluation of the effect of *Helicobacter pylori*-derived OMVs and released exosomes from stomach cells treated with OMVs on the expression of genes related to the TGF- β /SMAD signaling pathway in hepatocellular carcinoma. *J Recept Signal Transduct Res*. 2024;44(5-6):181-190. doi: 10.1080/10799893.2024.2436461.
47. Ben Khaled N, Schulz C, Alunni-Fabroni M, Bronny K, Jochheim LS, Kalali B, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on Immune Checkpoint Inhibition in Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Digestion*. 2025;Feb 19:1-11. doi: 10.1159/000542847.
48. Natri HM, Wilson MA, Buetow KH. Distinct molecular etiologies of male and female hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*. 2019;19(1):951. doi: 10.1186/s12885-019-6167-2.
49. Yin H, Yan Z, Zhao F. Risk factors of hepatocellular carcinoma associated with nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Technol Health Care*. 2024;32(6):3943-3954. doi: 10.3233/THC-231331.
50. Ruiz-Margáin A, Román-Calleja BM, Moreno-Guillén P, González-Regueiro JA, Kúsulas-Delint D, Campos-Murguía A, Flores-García NC, Macías-Rodríguez RU. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(10):1440-1452. doi: 10.4251/wjgo.v13.i10.1440.
51. Yu J, Liu Z, Liang D, Li J, Ma S, Wang G, Chen W. Meat Intake and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 2022;74(9):3340-3350. doi: 10.1080/01635581.2022.2077386.
52. Shu W, Liu L, Jiang J, Yao Q. Dietary patterns and hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis of cohort and case-control studies. *Nutr Metab (Lond)*. 2024;21(1):47. doi: 10.1186/s12986-024-00822-y.
53. Yu J, Liang D, Li J, Liu Z, Zhou F, Wang T, et al. Coffee, Green Tea Intake, and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutr Cancer*. 2023;75(5):1295-1308. doi: 10.1080/01635581.2023.2178949.
54. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(5):368-377. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000252.
55. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013739.
56. DiJoseph K, Thorp A, Harrington A, Schmitz KH, Chinchilli VM, Stine JG. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(3):1051-1059. doi: 10.1007/s10620-022-07601-w.
57. Li Q, Xu H, Sui C, Zhang H. Impact of metformin use on risk and mortality of hepatocellular carcinoma in diabetes mellitus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(2):101781. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101781.
58. Chan JE, Shanmugham S, Kumar S, Lee YY, Ching SM, Chaiyakunapruk N, et al. Chemoprevention of Gastrointestinal Cancers: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Clin Transl Sci*. 2025;18(5):e70235. doi: 10.1111/cts.70235.
59. Wang RJ, Wang J, Zhang XY, Yue Y, Shen B, Zhang YT. Prevention of Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma Using Antiplatelet Drugs: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2025 Jul 3. doi: 10.1097/MCG.0000000000002219.
60. Shabil M, Khatib MN, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, Ashraf A, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma with Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist treatment in patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024;24(1):246. doi: 10.1186/s12902-024-01775-2.
61. Coffin P, He A. Hepatocellular Carcinoma: Past and Present Challenges and Progress in Molecular Classification and Precision Oncology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(17):13274. doi: 10.3390/ijms241713274.
62. Xu LX, He MH, Dai ZH, Yu J, Wang JG, Li XC, et al. Genomic and transcriptional heterogeneity of multifocal hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol*. 2019;30(6):990-997. doi: 10.1093/annonc/mdz103.
63. Valiante M, Grammatico P. Molecular and Genetic Mechanisms of Hepatocellular Carcinoma. In: Ettore, G.M. (eds) *Hepatocellular Carcinoma. Updates in Surgery*. Springer, Cham. 1023. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-031-09371-5_2.
64. Schulze K, Imbeaud S, Letouze E, Alexandrov LB, Calderaro J, Rebouissou S, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential therapeutic targets. *Nat Genet*. 2015;47(5):505-511. doi: 10.1038/ng.3252.

65. Lee JS, Chu IS, Heo J, Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology*. 2004;40(3):667-76. doi: 10.1002/hep.20375.
66. Boyault S, Rickman DS, de Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology*. 2007;45(1):42-52. doi: 10.1002/hep.21467.
67. Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2008;68(16):6779-88. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0742.
68. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69(18):7385-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1089.
69. Cancer Genome Atlas Research Network. Electronic address: wheeler@bcm.edu; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. *Cell*. 2017;169(7):1327-1341.e23. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.046.
70. Yang X, Yang C, Zhang S, Geng H, Zhu AX, Bernards R, et al. Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell*. 2024;42(2):180-197. doi: 10.1016/j.ccell.2024.01.007.
71. Singal AG, Zhang E, Narasimhan M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-139. doi: 10.1016/j.jhep.2022.01.023.
72. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol*. 2021;74(2):458-465. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.016.
73. Лукашенко А.В., Пацко В.В., Остапенко Ю.В., Черченко К.Д. Гепатоцелюлярна карцинома: епідеміологія, діагностика, лікування. *Клінічна онкологія*. 2023;1(49):55-71. doi: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.49-1.30217.
74. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22. doi: 10.1007/s00432-004-0552-0.
75. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, Giljaca V, Fraquelli M, Štimac D, et al. Abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4(4):CD013346. doi: 10.1002/14651858.CD013346.pub2.
76. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S, et al. NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-1569. doi: 10.1056/NEJMoa2029349.
77. Gilles H, Garbutt T, Landrum J. Hepatocellular Carcinoma. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2022;34(3):289-301. doi: 10.1016/j.cnc.2022.04.004.
78. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS®) v2018 CORE. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Clinical-Tools-and-Reference/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS>.
79. van der Pol CB, Lim CS, Sirlin CB, McGrath TA, Salameh JP, Bashir MR, et al. Accuracy of the Liver Imaging Reporting and Data System in Computed Tomography and Magnetic Resonance Image Analysis of Hepatocellular Carcinoma or Overall Malignancy-A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):976-986. doi: 10.1053/j.gastro.2018.
80. Shin J, Lee S, Hwang JA, Lee JE, Chung YE, Choi JY, et al. MRI-diagnosis of category LR-M observations in the Liver Imaging Reporting and Data System v2018: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022;32(5):3319-3326. doi: 10.1007/s00330-021-08382-y.
81. Piscaglia F, Wilson SR, Lyshchik A, Cosgrove D, Dietrich CF, Jang HJ, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med*. 2017;38(3):320-324. English. doi: 10.1055/s-0042-124661.
82. Calderaro J, Ziol M, Paradis V, Zucman-Rossi J. Molecular and histological correlations in liver cancer. *J Hepatol*. 2019;71(3):616-630. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.001.
83. Zheng W, Haw Y, Wang HL. Advances in Hepatocellular Carcinoma: Molecular Insights, Histologic Subtypes, and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2025;32(5):317-326. doi: 10.1097/PAP.0000000000000501.
84. Yu B, Ma W. Biomarker discovery in hepatocellular carcinoma (HCC) for personalized treatment and enhanced prognosis. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2024;79:29-38. doi: 10.1016/j.cytogfr.2024.08.006.
85. Attia AM, Rezaee-Zavareh MS, Hwang SY, Kim N, Adeyran H, Yalda T, et al. Novel Biomarkers for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(20):2278. doi: 10.3390/diagnostics14202278.
86. Lubis M, Darmadi D, Samuel Surja S, Pakpahan C. Diagnostic value of Midkine and AFP in the detection of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med*. 2024;15(4):559-569. doi: 10.22088/cjim.15.4.559.
87. Tayob N, Kanwal F, Alsarraj A, Hernaez R, El-Serag HB. The Performance of AFP, AFP-3, DCP as Biomarkers for Detection of Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Phase 3 Biomarker Study in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(2):415-423.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.047.
88. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, Harmsen WS, Dai J, Zhang N, et al. GALAD Score for Hepatocellular Carcinoma Detection in Comparison with Liver Ultrasound and Proposal of GALADUS Score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(3):531-538. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0281.
89. Tao K, Bian Z, Zhang Q, Guo X, Yin C, Wang Y, et al. Machine learning-based genome-wide interrogation of somatic copy number aberrations in circulating tumor DNA for early detection of hepatocellular carcinoma. *EBioMedicine*. 2020;56:102811. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102811.
90. Tonon F, Grassi C, Tierno D, Biasin A, Grassi M, Grassi G, et al. Non-Coding RNAs as Potential Diagnostic/Prognostic Markers for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12235. doi: 10.3390/ijms252212235.
91. Cui K, Ou Y, Shen Y, Li S, Sun Z. Clinical value of circulating tumor cells for the diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC): A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22242. doi: 10.1097/MD.0000000000002242.
92. Sun N, Zhang C, Lee Y, Tran BV, Wang J, Kim H, et al. HCC EV ECG score: An extracellular vesicle-based protein assay for detection of early-stage hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2023;77:774-788.
93. Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, et al. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019;68:1014-1023.

94. Zhou G, Zeng Y, Luo Y, Guo S, Bao L, Zhang Q. Urine miR-93-5p is a promising biomarker for early detection of HBV-related hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2022;48:95-102.

95. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2019;69(5):1983-1994. doi: 10.1002/hep.30233/.

96. Singal AG, Hoshida Y, Pinato DJ, Marrero J, Nault JC, Paradis V, et al. International Liver Cancer Association (ILCA) White Paper on Biomarker Development for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2021;160(7):2572-2584. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.233/.

97. Norman JS, Li PJ, Kotwani P, Shui AM, Yao F, Mehta N. AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2023;79(6):1469-1477. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.020/.

98. Minami Y, Nishida N, Kudo M. Imaging Diagnosis of Various Hepatocellular Carcinoma Subtypes and Its Hypervascular

Mimics: Differential Diagnosis Based on Conventional Interpretation and Artificial Intelligence. *Liver Cancer.* 2022;12(2):103-115. doi: 10.1159/000528538.

99. Afyouni S, Zandieh G, Yazdani Nia I, Pawlik TM, Kamel IR. State-of-the-art imaging of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2024;28(8):1717-1725. doi:10.1016/j.gassur.2024.08.001.

100. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology.* 2018;289(3):816-830. doi: 10.1148/radiol.2018181494.

101. Kinsey E, Lee HM. Management of Hepatocellular Carcinoma in 2024: The Multidisciplinary Paradigm in an Evolving Treatment Landscape. *Cancers (Basel).* 2024;16(3):666. doi: 10.3390/cancers16030666.

Отримано/Received 07.08.2025

Рецензовано/Revised 18.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2025 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics Gastroenterology, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +380 (67) 982-71-70; <http://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

Oksana Vlasova, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnep@ukr.net; phone: +380 (56) 760-26-96; <https://orcid.org/0000-0002-7088-8821>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The article did not require additional funding.

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Zavhorodnia N.Yu. — design of research; article writing; Vlasova O.M. — search and study of scientific literature.

Yu.M. Stepanov¹, N.Yu. Zavhorodnia¹, O.M. Vlasova²

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Hepatocellular carcinoma: modern aspects of interdisciplinary management.

Part 1. Epidemiology, risk factors, diagnosis

Abstract. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common variant of primary liver cancer, characterized by high mortality and unfavorable prognosis. Global incidence and mortality from HCC continue to rise despite progress in the treatment of viral hepatitis due to the increasing prevalence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and obesity. Based on the analysis of literature sources from the Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, Embase databases, the review summarizes current data on the epidemiology, key risk factors, pathogenesis and molecular classification

of HCC. Special attention is paid to modern approaches to diagnosis, in particular imaging methods, the Liver Imaging Reporting and Data System, the role of non-invasive biomarkers and morphological verification. The importance of screening programs in high-risk groups and timely interdisciplinary interaction is emphasized, which allows optimizing the strategy of patient management in accordance with international clinical guidelines.

Keywords: hepatocellular carcinoma; epidemiology; risk factors; diagnosis; interdisciplinary management

Чуклін С.М.¹, Чуклін С.С.¹, Бариляк Р.В.²

¹ Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

² Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Внутрішньоклітинний кальцій у підшлунковій залозі. Частина 2. Роль при гострому панкреатиті

Резюме. Актуальність. Порушення кальцієвого гомеостазу є центральною ланкою патогенезу гострого панкреатиту (ГП). Надлишкове накопичення Ca^{2+} у клітинах підшлункової залози ініціює каскад ушкоджень, що охоплює активацію зимогенів, мітохондріальну дисфункцію, енергетичне виснаження, стрес ендоплазматичного ретикулуму, некроз, апоптоз і розвиток запальної відповіді. **Мета:** проаналізувати сучасні дані щодо внутрішньоклітинної кальцієвої дисрегуляції при ГП з урахуванням ролі кальцієвої сигналізації в ушкодженні ацинарних, протокових, зірчастих і імунних клітин. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз публікацій, відібраних з баз даних PubMed, Scopus і Google Scholar. Основну увагу приділено дослідженням кальцієвого обміну в ацинарних і протокових клітинах, кальцієвим каналам (Orai1, Piezo1, TRPV4), механізмів взаємодії з імунною системою. **Результати.** Встановлено, що внутрішньоклітинна кальцієва дисрегуляція є ключовою патофізіологічною подією при ГП. В ацинарних клітинах надмірне надходження Ca^{2+} активує іонні канали Orai1 та TRPV4, що сприяє хронічному підвищенню цитозольної концентрації кальцію. Це порушує функцію Ca^{2+} -АТФаз, унеможлиблює кліренс кальцію з цитозолу та створює умови для активації внутрішньоклітинних ферментів — насамперед трипсиногену. Кальцієве перевантаження мітохондрій призводить до відкриття перехідної пори мітохондрій, зниження мембранного потенціалу, зменшення продукції АТФ та запуску апоптозу або некрозу. У клітинах проток підшлункової залози патологічні коливання Ca^{2+} знижують експресію щільних контактів (ZO-1, E-кадгерин), підвищують проникність епітеліального бар'єра та створюють умови для трансдукції запального сигналу. У протокових клітинах перевантаження Ca^{2+} спричиняє пригнічення секреції рідини та HCO_3^- , порушення мітохондріальної функції та некроз. У зірчастих клітинах підшлункової залози кальцієві сигнали сприяють активації фібробластичного фенотипу з посиленою експресією TGF- β 1, фібронектину та колагену I типу. Не менш важливою є кальцієво-опосередкована активація імунних клітин, зокрема макрофагів, що сприяє секреції прозапальних цитокінів і підтриманню системного запального каскаду. **Висновки.** Дисбаланс кальцію є критичним фактором ушкодження тканини підшлункової залози при ГП. Удосконалення розуміння кальцієвих сигналів відкриває перспективи для розробки нових методів лікування, спрямованих на запобігання прогресуванню та ускладненням захворювання.

Ключові слова: внутрішньоклітинний кальцій; кальцієва сигналізація; підшлункова залоза; гострий панкреатит

Вступ

Гострий панкреатит (ГП) становить серйозну клінічну та соціально-економічну проблему з огляду на його значну поширеність, потенційно тяжкий перебіг і значний ризик розвитку ускладнень, включаючи органну недостатність і летальний наслідок. Частота ГП у світі неухильно зростає та на сьогодні становить 33–34 випадки на 100 000 населення на рік, що зумов-

лює зростання потреби в ефективних стратегіях профілактики й лікування [1]. За даними глобального епідеміологічного аналізу (Global Burden of Disease Study 2019), захворюваність на ГП у період з 1990 до 2019 року зросла на 62,9 %, а смертність — на 64,8 % [2].

До провідних етіологічних чинників розвитку ГП належать жовчнокам'яна хвороба (у 40–70 % випадків) і надмірне вживання алкоголю (у 25–35 %) [3]. Серед

інших причин слід відзначити гіпертригліцеридемію [4], прийом окремих медикаментів та вплив інвазивних процедур, зокрема ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ), яка асоціюється з розвитком ГП у 2–9 % випадків [5]. У більшості пацієнтів перебіг хвороби є легким або середньотяжким, однак у 15–20 % випадків формується тяжка форма, що супроводжується деструкцією тканин ПЗ, поліорганною дисфункцією та високим рівнем летальності [6].

Патофізіологічна картина ГП включає низку взаємопов'язаних механізмів, серед яких провідну роль відіграють передчасна активація травних ферментів, розвиток локального та системного запалення, мікроциркуляторні порушення, окиснювальний стрес, ендоплазматичний стрес, порушення автофагії та некротичні процеси [7]. Одним із ранніх тригерів ушкодження ацинарних клітин (АЦК) є внутрішньоклітинна активація трипсиногену, що зумовлює самоперетравлення тканин, некроз і рекрутування імуннокомпетентних клітин [8]. Запальна відповідь включає активацію нейтрофілів, макрофагів, Т-лімфоцитів і посилене вивільнення прозапальних медіаторів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-6 і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), що сприяє генералізації процесу та розвитку поліорганної недостатності [9]. Мікроциркуляторні зміни включають ішемію, гіпоксію, ендотеліальну дисфункцію, активацію тромбоцитів і розвиток тромбозів, що ще більше поглиблює ушкодження тканин [10]. Значну роль у цьому процесі відіграє накопичення активних форм кисню (АФК), які спричиняють пероксидне ушкодження мембран, ДНК і внутрішньоклітинних структур, активують сигнальні шляхи загибелі клітин, зокрема апоптоз і некроз [11, 12].

Серед множинних ушкоджувальних механізмів ключове значення має порушення внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу [13]. У нормі рівень Ca^{2+} у цитозолі підтримується на дуже низькому рівні завдяки ретельному контролю за його мобілізацією з депо (ендоплазматичного ретикулу — ЕР) і надходженням через потенціалзалежні канали плазматичної мембрани (ПМ), а також ефективному видаленню за участі Ca^{2+} -АТФаз (PMCA — Plasma membrane calcium ATPase, кальцієва АТФаза плазматичної мембрани; SERCA — Sarco(endo)reticulum calcium ATPase, кальцієва АТФаза саркоплазматичного (ендоплазматичного) ретикулу) й обмінників $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ [14]. При ГП ці механізми порушуються, що призводить до тривалого патологічного підвищення внутрішньоцитозольного рівня Ca^{2+} в АЦК. Це, своєю чергою, запускає каскад ушкоджень, зокрема мітохондріальну дисфункцію, виснаження запасів АТФ, стрес ЕР, активацію автофагічних і некротичних шляхів [15]. Активовані кальційзалежні протеази (наприклад, кальпаїни) руйнують цитоскелет і клітинні мембрани, що сприяє прогресуванню некрозу [16]. Пригнічення активності Ca^{2+} -АТФаз і надлишкове надходження кальцію поглиблюють метаболічне виснаження та порушують внутрішньоклітинну регуляцію [17]. Крім того, кальцієвий дисбаланс у протокових клітинах ПЗ також сприяє розвитку функціональних порушень і підтримує патологічний процес [15]. Порушення гомеостазу Ca^{2+} має

системний вплив: воно не лише безпосередньо ушкоджує АЦК, а й активує сигнальні шляхи, які стимулюють продукцію прозапальних цитокінів, залучення імунних клітин і генерацію АФК [18]. Окисне пошкодження білків, ліпідів і ДНК у поєднанні з активацією каспаз і кальпаїнів призводить до апоптичної або некротичної загибелі клітин [19]. Надмірне накопичення кальцію також здатне негативно впливати на інші клітинні типи, зокрема ендотеліальні клітини, спричиняючи порушення судинного тонусу, проникності та мікроциркуляції. Згідно з сучасними дослідженнями кальцієвий дисбаланс у клітинах ПЗ асоціюється з порушенням функції автофагії, що може призводити до переходу гострого процесу в хронічний [20].

Зважаючи на центральну роль кальцієвого дисбалансу в патогенезі ГП, комплексне вивчення молекулярних механізмів кальцієвої сигналізації в клітинах підшлункової залози (ПЗ) є надзвичайно актуальним. Це відкриває нові можливості для розробки патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики, прогностування перебігу захворювання та цілеспрямованої терапії.

Мета дослідження: проаналізувати сучасні дані щодо внутрішньоклітинної кальцієвої дисрегуляції при ГП з урахуванням ролі кальцієвої сигналізації в ушкодженні ацинарних, протокових, зірчастих (ЗК) та імунних клітин.

Матеріали та методи

Для підготовки цього огляду було проведено систематичний пошук і аналіз наукової літератури, присвяченої ролі внутрішньоклітинного кальцію в патогенезі ГП. Пошук джерел здійснювався у міжнародних наукометричних базах PubMed (NCBI), Scopus та Google Scholar із використанням комбінацій таких ключових слів: intracellular calcium overload in pancreatic acinar cells, calcium homeostasis in pancreatic ductal and stellate cells, Orai1 and Piezo1 in pancreatitis, calcium-dependent mechanisms in inflammation and necrosis.

У процесі роботи було відібрано та проаналізовано 155 публікацій, з яких 91 джерело було безпосередньо використано при написанні огляду. Основну увагу приділено роботам, опублікованим у період з 2014 до 2024 року, проте для висвітлення фундаментальних аспектів були також залучені окремі праці попередніх років, що мають визначальне значення для розуміння фізіології кальцієвого обміну. Відбір здійснювався на основі релевантності змісту, якості експериментального дизайну, вірогідності висновків.

Огляд не передбачає проведення власного експериментального дослідження, а ґрунтується виключно на аналізі опублікованих наукових джерел. До потенційних обмежень огляду слід віднести переважання експериментальних моделей над клінічними дослідженнями, неоднорідність методологій у проаналізованих роботах. Крім того, через швидкий розвиток молекулярної біології та біофармакології частина актуальних механізмів може залишатися недостатньо вивченою або ще не відображеною у публікаціях, доступних на момент підготовки огляду.

Кальцієва сигналізація при гострому панкреатиті

У фізіологічних умовах більшість іонів Ca^{2+} локалізується в ЕР, тоді як його концентрація в цитозолі приблизно у 10 000 разів нижча, ніж у позаклітинному середовищі [21]. У нормі позаклітинна концентрація кальцію ($[\text{Ca}^{2+}]_e$) становить 1–2 ммоль/л, тоді як внутрішньоклітинна ($[\text{Ca}^{2+}]_c$) підтримується на рівні 0,1–0,2 мкмоль/л. Клітини надзвичайно чутливі до коливань $[\text{Ca}^{2+}]_c$, і навіть незначні зміни цієї концентрації здатні впливати на численні гормонально регульовані й факторзалежні фізіологічні процеси [22].

Незалежно від етіологічного чинника, ГП характеризується стійким внутрішньоклітинним перевантаженням Ca^{2+} , що супроводжується дисфункцією мітохондрій, зниженням продукції АТФ та передчасною активацією травних ферментів, що, зрештою, призводить до некрозу АЦК [13, 23, 24]. Хронічне підвищення цитозольної концентрації Ca^{2+} порушує фізіологічні ритми кальцієвих сигналів, дестабілізує цитоскелет, спричиняє порушення функціонування мітохондрій і запускає необоротні катаболічні процеси [22].

Найбільшу чутливість до кальцієвого перевантаження демонструють АЦК ПЗ. Водночас у патологічний процес залучаються й інші клітинні популяції — протокові, зірчасті та імунні клітини, які формують позитивні петлі зворотного зв'язку, що посилюють пошкодження тканини [13, 25]. Надмірне вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо у поєднанні зі зниженою здатністю ЕР до його накопичення призводить до виснаження кальцієвих резервів, активації сенсора STIM1 (stromal interaction molecule, молекула стромальної взаємодії) і відкриття каналів Orai1 (Calcium release-activated calcium channel protein; білок кальцієвого каналу, активованого вивільненням кальцію) у ПМ, що підтримує патологічно підвищений рівень Ca^{2+} у цитозолі [26].

Крім того, до стійкого підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_c$ може призводити активація механочутливих каналів Piezo1 (Piezo type mechanosensitive ion channel component 1, компонент 1 механочутливого іонного каналу типу Piezo) і TRPV4 (Transient receptor potential cation channel subfamily V member 4, четвертий член підродини V катіонних каналів перехідного рецепторного потенціалу), які реагують на зміни тиску або механічне навантаження [24, 27]. Сигнальні каскади STIM1/Orai1 та Piezo1/TRPV4 спільно сприяють надмірному надходженню кальцію в клітину, що значною мірою обтяжує перебіг ушкодження АЦК.

Для зменшення надлишку Ca^{2+} клітини активують низку механізмів його видалення: транспортують його через PMCA та $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник (NCX — sodium-calcium exchanger) у позаклітинний простір, а також повертають його у ЕР за допомогою SERCA. Додатковим буфером виступають мітохондрії, які здатні тимчасово акумулювати іони кальцію. Однак надмірне їх накопичення у мітохондріях призводить до втрати мембранного потенціалу, порушення окисного фосфорилювання, припинення синтезу АТФ і, зрештою, до енергетичного колапсу клітини [28].

Оскільки видалення Ca^{2+} із цитозолу є енергозалежним процесом, дефіцит АТФ унеможлиблює ефективне усунення кальцієвого навантаження, що призводить до стабілізації його патологічно високого рівня [29] (рис. 1). Таким чином, порушення внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу виступає центральною подією у формуванні ушкоджень ПЗ та ініціює ключові механізми розвитку ГП.

Підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} в АЦК ініціює каскад патофізіологічних подій, які, зрештою, призводять до клітинної загибелі. До них належать: передчасна активація трипсиногену з подальшим самоперетравленням, формування внутрішньоклітинних вакуолей, порушення структури цитоскелета, активація сигнального шляху NF- κ B із підвищенням

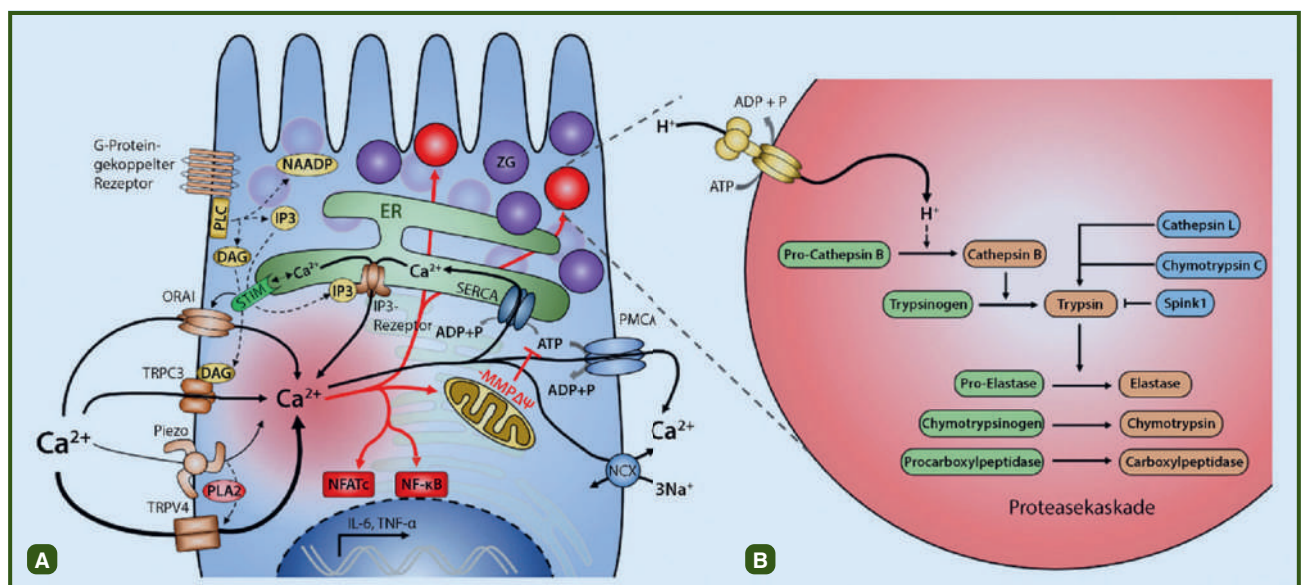


Рисунок 1 — А) схематичне зображення внутрішньоклітинного потоку Ca^{2+} (чорні стрілки) і патофізіологічно значущих Ca^{2+} -залежних процесів (червоні стрілки); В) залежна від катепсину В внутрішньоклітинна активація трипсиногену ([29], відкритий доступ)

продукції прозапальних цитокінів, колокалізація зимогенів і лізосом, мітохондріальна дисфункція та зниження синтезу АТФ [28, 30–32]. Існує два основні механізми активації трипсиногену в АЦК [22]: ферментативна активація катепсином В (рис. 1) та автоактивація трипсином. Кальцій відіграє критичну роль у другому механізмі, оскільки зв'язування Ca^{2+} із N-кінцевим залишком аспарагінової кислоти трипсиноген-активуєчого пептиду стабілізує молекулу трипсину та сприяє посиленню його активності, усуваючи інгібуючий ефект. У разі активації катепсином В необхідна їхня колокалізація в єдиному субклітинному компартменті з кислим рН, що забезпечує ферментативну активність катепсину [29]. За фізіологічних умов просторове розділення зимогенів і лізосом (трипсиноген — у секреторних везикулах, катепсин В — у лізосомах) виконує захисну функцію. Проте стійке підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_c$, що блокує нормальну секрецію, спричиняє порушення субклітинної локалізації, внаслідок чого відбувається змішування обох компонентів. Цьому процесу можуть сприяти злиття зимогенових і лізосомальних везикул, перерозподіл катепсину В з апарату Гольджі до секреторного компартменту або його початкова присутність у секреторній системі з подальшою активацією.

У церулейнової моделі ГП виявлено підвищену експресію TMEM16A в АЦК, що активує сигнальний шлях IL-6/IL-6R/STAT3. Зростання рівня TMEM16A асоціюється з активацією NF- κ B та посиленою секрецією IL-6 через стимуляцію IP3R-опосередкованого вивільнення Ca^{2+} [33]. Надлишкове накопичення кальцію також порушує мітохондріальний мембранний потенціал, критичний для синтезу АТФ, що поглиблює енергетичне виснаження клітини через зниження активності SERCA та PMCA [23, 34].

Хоча АЦК традиційно розглядаються як ключовий елемент у патогенезі ГП, зростає розуміння того, що первинне кальційзалежне ушкодження цих клітин ініціює каскад патологічних реакцій у навколишніх клітинах ПЗ, зокрема ЗК та імунотропних, утворюючи «некротичну петлю ампліфікації» [13]. Фундаментальні механізми розвитку та прогресування захворювання охоплюють чотири основні клітинні типи: ацинарні, протокові, зірчасті та макрофаги [23].

Узагальнені механізми ушкодження виглядають так [23]: 1) раннє ураження АЦК з передчасною активацією трипсиногену, активацією автофагії, вивільненням катепсину В, порушенням кальцієвого гомеостазу, мітохондріальною дисфункцією та виснаженням АТФ; 2) ушкодження протокових клітин та порушення просвіту, що проявляється зменшенням секреції води та бікарбонату, дисфункцією CFTR, активацією PAR-2, утворенням слизових пробок, порушенням мітохондріальної функції, виснаженням АТФ та кальцієвим перевантаженням; 3) активація ЗК через брадикінін з подальшою трансформацією, десенсибілізацією та синтезом оксиду азоту; 4) активація макрофагів, рекрутування лейкоцитів і секреція прозапальних цитокінів.

У протокових клітинах перевантаження Ca^{2+} , спричинене токсичними агентами, викликає пригнічення секреції рідини та HCO_3^- , порушення мітохондріальної

функції та некроз [25, 35]. Це знижує лужність панкреатичного секрету, сприяє активації зимогенів і погіршує стан АЦК [24]. Крім того, підвищення внутрішньопотокового тиску, кальцієвий дисбаланс і дестабілізація цитоскелета в епітеліальних клітинах проток погіршують перебіг ГП [35–37]. Протоковий епітелій також є важливим компонентом слизового бар'єра ПЗ, що запобігає зворотному потраплянню ферментів до паренхіми та аномальній активації трипсиногену [38].

Некроз АЦК супроводжується вивільненням протеаз (трипсин, калікреїн) і АДФ у міжклітинний простір. Калікреїн каталізує утворення брадикініну (БК) із брадикініногену, який є одним з основних індукторів Ca^{2+} -сигналів у ЗК [13, 34]. Є докази того, що БК-індукована кальцієва сигналізація у ЗК потенціює ацинарне ушкодження, зумовлене різними етіологічними факторами ГП [16, 39, 40].

АДФ, що вивільняється з некротичних АЦК, активує імунні клітини, чисельність яких зростає протягом перших днів після початку ГП [40]. Це сприяє посиленню запальної відповіді, зокрема через підвищену секрецію цитокінів [40]. Близько 40 % панкреатичних макрофагів здатні генерувати Ca^{2+} -сигнали у відповідь на дію БК [40]. Окрім того, етилові ефіри жирних кислот (FAEE — fatty acid ethyl ester) та деякі жовчні кислоти можуть безпосередньо індукувати кальцієву сигналізацію у ЗК ПЗ [16, 41]. Цей процес опосередковується синтезом NO та подальшим ушкодженням АЦК, що супроводжується додатковим вивільненням АТФ, підтримуючи порочне коло.

У макрофагах Ca^{2+} -сигналізація активується через пуринергічні рецептори у відповідь на АДФ/АТФ, що походить від ушкоджених АЦК, і сприяє прогресуванню некрозу та поглибленню тяжкості ГП [41]. Імунні клітини, які проходять через судини набряклих тканин, деформуються, а механічна напруга, пов'язана зі зсувним стресом, додатково активує вроджені імунні механізми через Piezo1-залежний шлях [42].

У ЗК і імунних клітинах генерація Ca^{2+} -сигналів відбувається подібно до АЦК: після стимуляції (БК або АДФ) активуються IP3R з подальшим вивільненням кальцію з ER і відкриттям CRAC-каналів (Calcium release-activated channels, канали, активовані вивільненням кальцію) у ПМ [43].

Гострий алкогольний панкреатит

Алкогольний панкреатит є тяжким ускладненням хронічного зловживання алкоголем, яке супроводжується запальними змінами у тканині ПЗ, дегенеративно-некротичним ураженням АЦК, а також проліферативними й дистрофічними змінами епітелію проток ПЗ [43]. Встановлено, що алкогольна форма панкреатиту зазвичай починається з гострих епізодів, які при повторному впливі ушкоджувального чинника мають тенденцію до трансформації в хронічне, прогресивне й необоротне ураження [44].

Ініціація гострого алкогольного панкреатиту (ГАП) тісно пов'язана з токсичним впливом FAEE, які утворюються в АЦК шляхом неокиснювального метаболізму етанолу (Et) із жирними кислотами (ЖК). Саме FAEE,

а не Ет або його окисний метаболіт ацетальдегід є головним ушкоджувальним агентом АЦК ПЗ [45]. Синтез FAEE у тканинах ПЗ значно інтенсивніший порівняно з іншими органами, що пояснюється високою активністю FAEE-синтази (карбоксилестерліпази) [46]. FAEE спричиняють масивне вивільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинних депо (зокрема, з ЕР) і значне підвищення надходження Ca^{2+} із позаклітинного середовища, що призводить до стійкого глобального перевантаження цитозолу кальцієм — ключового тригера ушкодження клітини при ГАП [47]. Цей кальцієвий дисбаланс супроводжується порушенням мітохондріальної функції, виснаженням АТФ, активацією протеаз і розвитком некротичних процесів.

Експериментальні дані свідчать, що Ет інгібує апікальний екзоцитоз в АЦК щурів, зумовлюючи формування патологічних вакуолей у базолатеральній зоні клітин, де основну роль у кальцієвій сигналізації відіграє ріанодиновий рецептор типу 1 (RyR1) [47]. Попередня обробка АЦК біологічно релевантними концентраціями Ет значно підвищує інтраацинарну активацію протеаз у відповідь на фізіологічну стимуляцію секреції [48]. Водночас посилюється швидкість поширення кальцієвих хвиль у напрямку від апікальної до базолатеральної частини клітини, що також є RyR1-залежним процесом.

Таким чином, ушкоджувальна дія алкоголю при ГАП реалізується переважно через утворення FAEE, які індукують стійке перевантаження клітин кальцієм, що є критичним для запуску каскаду внутрішньоклітинних ушкоджень (рис. 2). Сам етанол чинить лише мінімальний ефект, викликаючи короткотривале й незначне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_c$.

FAEE є ключовими патогенними медіаторами, що спричиняють пошкодження та запалення тканини ПЗ [23, 49]. В АЦК ці метаболіти накопичуються в мітохондріях, де локальний гідроліз FAEE зумовлює високу концентрацію вільних жирних кислот (ВЖК) [24]. Як FAEE, так і ВЖК — неокиснювальні метаболіти Ет — порушують внутрішньоклітинний кальцієвий гомеостаз, індукуючи надмірне вивільнення Ca^{2+} з ЕР через IP_3R . Виснаження кальцієвих депо стимулює активацію Orai1 — каналу ПМ, що забезпечує надходження Ca^{2+} з позаклітинного середовища [23, 50]. Стійке підвищення цитозольного Ca^{2+} в АЦК активує внутрішньоклітинні протеази, включно з трипсином, що зумовлює розвиток запалення, деструкцію тканин і некроз [44].

Вільні жирні кислоти здатні викликати ранню втрату мітохондріального мембранного потенціалу ($\Delta\Psi_m$), знижувати синтез АТФ, підтримувати високий рівень $[\text{Ca}^{2+}]_c$ і спричиняти необоротні ушкодження клітини. Порівняно з FAEE ВЖК мають більш виражений некротизуючий потенціал, який асоціюється з розвитком системних ускладнень, таких як гостре ураження легень і ниркова недостатність [51].

Серед FAEE особливу увагу привертає ліпоетилпальмітат — один із найпотужніших етилових метаболітів Ет. Він стимулює вивільнення Ca^{2+} з ЕР шляхом активації IP_3R другого і третього типів, ініціює внутрішньоклітинну активацію трипсиногену та провокує інтенсивну запальну реакцію в тканині ПЗ [22, 52]. Крім того, етилпальмітат

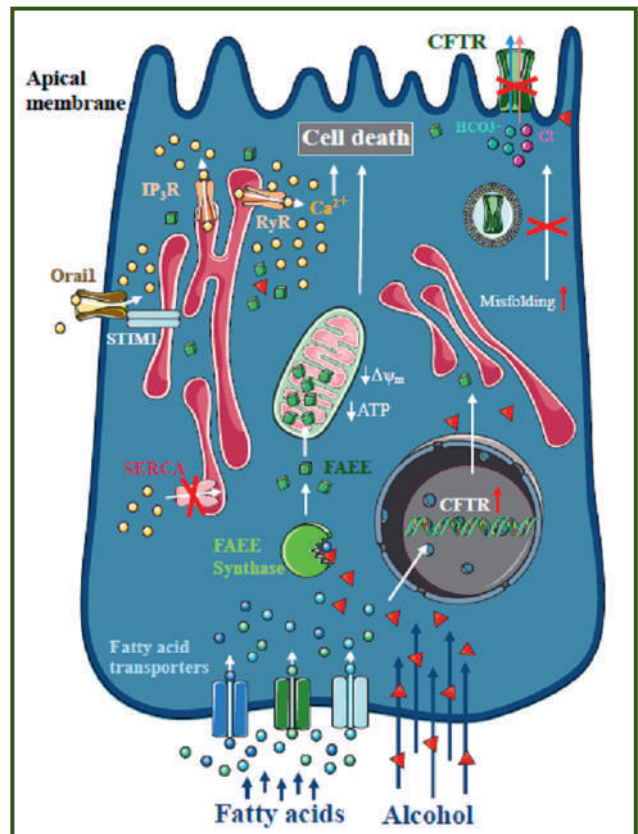


Рисунок 2 — Внутрішньоклітинна передача сигналів Ca^{2+} при гострому алкогольному панкреатиті ([24], відкритий доступ)

пригнічує секрецію холецистокініну, порушуючи фізіологічну передачу кальцієвого сигналу, що негативно впливає на процес апікального екзоцитозу [53].

Етанол у поєднанні з пальмітолеїновою кислотою або її етиловим ефіром чинить прямий ушкоджувальний вплив на ЗК ПЗ. Це проявляється як перевантаження цитозолу Ca^{2+} , порушення мітохондріальних функцій та активація шляхів клітинної смерті [47]. При ГАП ЗК активуються у значній частині паренхіми ПЗ. У процесі активації ці клітини демонструють адаптивні зміни, зокрема зниження експресії кальцієвого каналу TRPA1 (Transient receptor potential cation channel subfamily A member 1, канал транзиторного рецепторного потенціалу, підродина А, тип 1), що підвищує їхню стійкість до токсичних ефектів етанольних метаболітів та поліпшує контроль над внутрішньоклітинним рівнем Ca^{2+} [47]. У такому активованому стані ЗК набувають здатності підтримувати тканинний гомеостаз: вони сприяють регенерації ушкодженої паренхіми та беруть участь у формуванні позаклітинного матриксу, що потенційно може мати як захисне, так і фібротичне значення (рис. 3).

Нещодавні дослідження дедалі чіткіше висвітлюють ключову роль ЗК у формуванні запальної відповіді при панкреатиті. Зокрема, встановлено, що один із білків SARS-CoV-2 здатен індукувати кальцієві сигнали в ЗК ПЗ миші *in situ*. Ці Ca^{2+} -сигнали, ймовірно, спричиняють вторинну активацію макрофагів ПЗ потенційно через інтерлейкіни або інші сигнальні молекули, що вивільняються активованими ЗК [54].

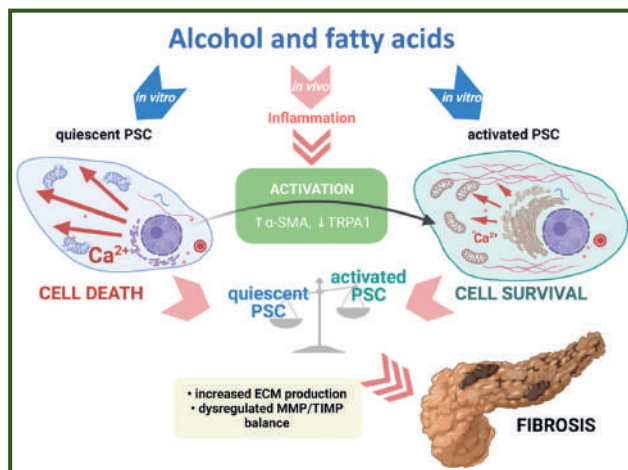


Рисунок 3 — Схематична ілюстрація активації ЗК та її наслідків у розвитку патології підшлункової залози, індукованої алкогольними метаболітами ([47], відкритий доступ)

У контексті ГАП привертає увагу підвищена експресія ферменту PFKFB3 (6-фосфофрукто-2-кінази/фруктозо-2,6-бісфосфатази 3), який каталізує синтез фруктозо-2,6-бісфосфату (F-2,6-BP) — потужного алостеричного активатора фосфофруктокінази 1 (PFK-1), ключового ензиму гліколітичного шляху [55]. Активація PFKFB3, опосередкована IP3R-залежним вивільненням Ca^{2+} , сприяє кальцієвому перевантаженню АЦК, поглиблюючи метаболічне й функціональне виснаження [22].

Також доведено, що Ет знижує експресію трансмембранного регулятора провідності муковісцидозу (CFTR), що призводить до порушення кальцієвого гомеостазу. Зниження CFTR-активності асоціюється з пригніченням РМСА, внаслідок чого порушується ефективна екструзія Ca^{2+} з цитозолу. Це спричиняє його стійке накопичення, розвиток мітохондріальної дисфункції, енергетичний дефіцит та активацію апоптозу, що значною мірою поглиблює тяжкість алкоголь-індукованого ушкодження [56].

Таким чином, Ca^{2+} виступає центральним медіатором у патогенезі ГАП, опосередковуючи як безпосереднє ушкодження АЦК, так і активацію запальної реакції у тканині ПЗ. Водночас низка молекулярних механізмів цього процесу, зокрема сигнальні взаємодії між клітинами, залишається недостатньо вивченою та потребує подальших досліджень.

Гострий біліарний панкреатит

Експериментальні дослідження, проведені на американському опусмі — тваринній моделі, що анатомічно наближена до людини та широко використовується для перевірки гіпотези спільного каналу, показали, що розвиток гострого біліарного панкреатиту (ГБП) не обов'язково пов'язаний з загальним каналом чи біліо-панкреатичним рефлюксом. Однак критичним фактором вважається обструкція панкреатичної протоки [57]. Це спостереження має важливе значення, оскільки обтурація протоки ПЗ, зумовлена проходженням жовчних каменів, розглядається як первинна подія в патогенезі

ГБП. Така обструкція швидко змінює фізіологічні механізми секреції в екзокринній частині залози, активуючи патологічні кальцієві сигнальні шляхи [58].

Однак дві суттєві невідповідності у моделях перев'язки проток зумовили перегляд класичних уявлень і відновлення інтересу до ролі жовчі як патогенного фактора при ГБП. По-перше, у більшості лабораторних моделей (за винятком опосума) проста перев'язка панкреатичної протоки викликає лише помірний перебіг панкреатиту без вираженого некрозу, особливо у щурів [58]. По-друге, дані досліджень на моделі опосума свідчать, що одночасна перев'язка як панкреатичної, так і жовчної проток істотно підсилює тяжкість захворювання [59]. Це дозволяє припустити, що ЖК, які потрапляють у системний кровообіг, можуть відігравати самостійну патогенетичну роль.

Перші експериментальні докази такого впливу ЖК було отримано у роботах, що демонструють їх здатність безпосередньо змінювати кальцієву динаміку в АЦК. Зокрема, встановлено, що ЖК індукують коливальне вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо [60]. Основний механізм цього ефекту полягає в інгібуванні ЖК SERCA, що призводить до виснаження кальцієвих запасів ЕР і, відповідно, до активації кальцієвого припливу із позаклітинного середовища [61]. Крім того, альтернативним шляхом може бути безпосереднє вивільнення Ca^{2+} із апікальних везикулярних депо під дією ЖК, що додатково підсилює внутрішньоклітинне перевантаження [60] (рис. 4).

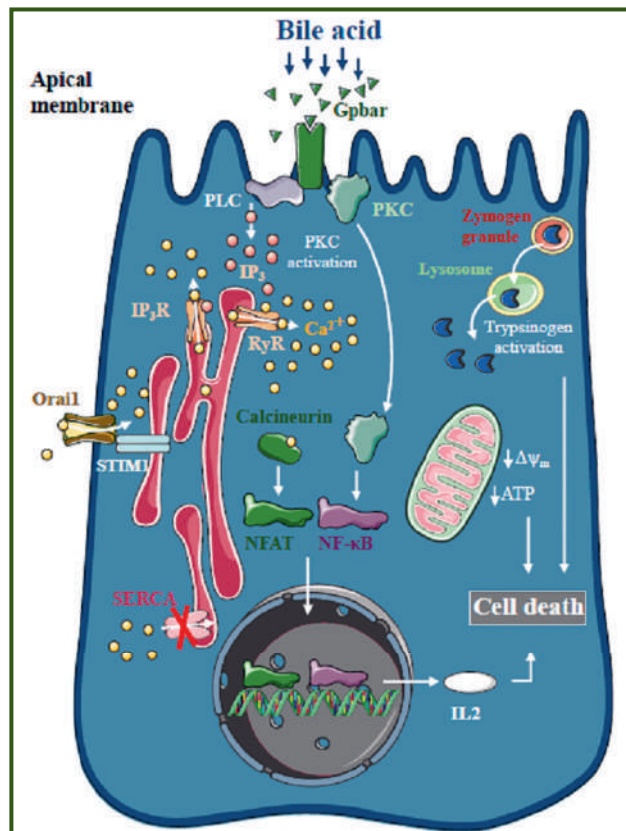


Рисунок 4 — Внутрішньоклітинна передача сигналів Ca^{2+} при гострому біліарному панкреатиті ([24], відкритий доступ)

Дослідження демонструють, що ЖК багатовекторно впливають на АЦК ПЗ, а саме на $RyR1$. Зокрема, стимуляція ЖК спричиняє поширення кальцієвих хвиль від апікальної до базальної частини клітини, підвищення провідності $RyR1$ внаслідок алостеричної активації та ініціює вивільнення Ca^{2+} із зимогенних гранул [62].

Пошкодження АЦК, індуковане ЖК, реалізується через два механізми — детергентний і недетергентний. Детергентні властивості ЖК зумовлюють підвищення $[Ca^{2+}]_c$, деполяризацію мітохондріальної мембрани та виснаження внутрішньоклітинних запасів АТФ. Найбільш виражений ефект при цьому спостерігається при дії 3-сульфо-тауролітохолової кислоти (TLCS), яка належить до моногідроксильних жовчних кислот. Водночас недетергентні механізми включають активацію фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), яка призводить до патологічної активації травних зимогенів і подальшого клітинного ушкодження та загибелі [63].

ЖК можуть викликати пролонгований приплив Ca^{2+} як із базальних депо ЕР, так і з кислотних везикул, розташованих в апікальній частині клітини. Ці іони кальцію потрапляють у цитозоль, порушуючи кальцієвий гомеостаз. Згідно з даними, найбільш виражено діють на АЦК моногідроксильні ЖК (зокрема, TLCS), тоді як дигідро- (наприклад, TCDC — taurochenodeoxycholic acid) і тригідроксильні кислоти мають слабший ушкоджувальний потенціал. При цьому TLCS здатна індукувати патологічні Ca^{2+} -сигнали та активацію трипсиногену навіть при концентраціях, що відповідають рівням у сироватці крові пацієнтів із жовчнокам'яною обструкцією [64]. Важливо підкреслити, що обструкція загальної жовчної протоки сприяє прогресуванню ГП навіть без прямого рефлюксу жовчі в панкреатичну протоку. Для запуску патологічного каскаду достатньо надходження ЖК у системний кровообіг або інтерстиційний простір, що спостерігається при обструктивній жовтяниці.

Потрапляння ЖК в АЦК відбувається за участі G-білок-зв'язаного рецептора TGR5 (також відомого як BA1) та низки специфічних транспортерів [64]. Далі ці кислоти взаємодіють із внутрішньоклітинними рецепторами, зокрема фарнезоїдним X-рецептором (FXR), IP3R та RyR , що активує пролонгований приплив Ca^{2+} з ЕР та з кислотних везикул у цитозоль. Цей надлишок кальцію викликає деполяризацію мітохондрій, енергетичне виснаження та некроз АЦК. Крім того, ЖК чинять двофазний вплив на епітелій проток ПЗ, що може посилювати запалення та структурні порушення.

У патогенезі ГБП також беруть участь іонні канали. Зокрема, $Orai1$ активується при рефлюксі жовчі, сприяючи вивільненню кальцію з депо ЕР [24]. ЖК можуть активувати кальцієврин у Ca^{2+} -залежний спосіб, що, у свою чергу, призводить до передчасної активації травних ферментів і сигнального шляху NF- κ B [27].

Жовчнокам'яна хвороба може сприяти розвитку ГП, ініціюючи активацію іонного каналу Piezo1 у відповідь на підвищений тиск у панкреатичній протоці [66]. Цей канал, селективний до іонів Ca^{2+} , широко експресується в тканинах ПЗ і відповідає за тискову активацію клітин [65, 66]. Його активація викликає короточасне підви-

щення $[Ca^{2+}]_c$ в АЦК та активацію TRPV4, що підтримує тривалий приплив кальцію та поглиблює кальцієве навантаження.

Солі ЖК також здатні індукувати кальцієві осциляції та некроз АЦК у мишей і людей залежно від концентрації позаклітинного Na^+ [39, 67]. Цей ефект частково опосередковується специфічним котранспортером натрію та таурохолату, який кодується геном *slc10A1*, і виявлений як у мишей, так і в людей [39, 67].

Таким чином, питання про те, чи є ГП прямим наслідком підвищеного внутрішньопротокового тиску (через активацію Piezo1), чи цитотоксичної дії ЖК, залишається відкритим. Накопичені докази вказують на участь обох механізмів, і немає підстав повністю виключати жоден із них. Найімовірніше, патогенез ГП є результатом синергічної дії чинників, інтенсивність і значущість яких можуть варіювати залежно від клінічної ситуації.

Панкреатит після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії

Панкреатит після ЕРХПГ (ПЕП — постендоскопічний панкреатит) є найчастішим ускладненням цієї процедури, що розвивається приблизно у 10 % випадків [68]. Зростання його частоти пояснюється тим, що ЕРХПГ на сьогодні застосовується переважно з терапевтичною, а не діагностичною метою [69]. Патогенез ПЕП залишається предметом активного дослідження, і описано низку потенційних механізмів ушкодження [70] (рис. 5), серед яких:

— механічна травматизація, що виникає внаслідок маніпуляцій канюлею або провідником у зоні фатерового сосочка, сфінктера ПЗ та/або панкреатичної протоки;

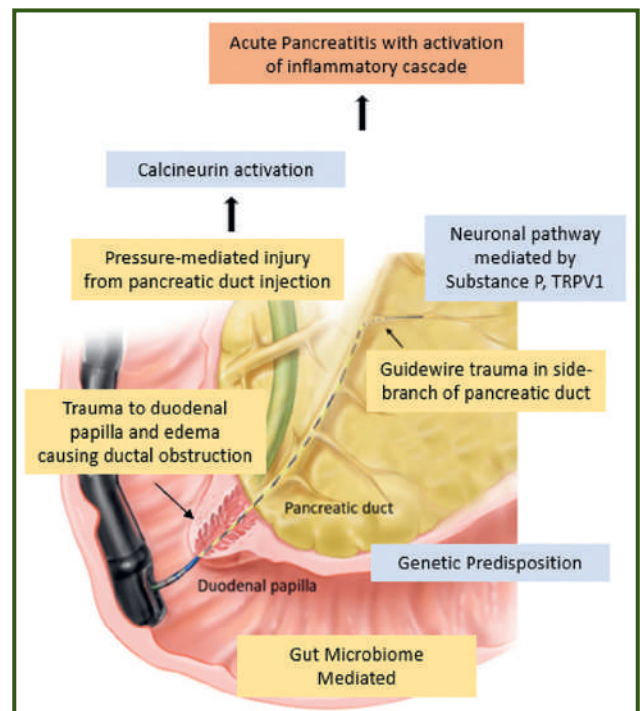


Рисунок 5 — Потенційні механізми, залучені в патогенез панкреатиту після ЕРХПГ ([70], відкритий доступ)

- баротравма, спричинена надмірним тиском при ін'єкції контрастної речовини в панкреатичні або жовчні протоки;
- хімічне пошкодження, зумовлене цитотоксичним впливом контрастних агентів;
- мікробна інвазія, яка виникає через можливу транслокацію кишкової мікрофлори у протоки ПЗ;
- термічне або електричне ушкодження, пов'язане з використанням електрохірургічного струму під час сфінктеротомії;
- нейрогенне ушкодження, що може бути пов'язане з прямою травмою нервових структур;
- генетична схильність, яка зумовлює індивідуальні відмінності у сприйнятливості до розвитку ПЕП.

Інтенсивність контраст-опосередкованого ушкодження ПЗ значною мірою визначається осмолярністю та іонним складом використовуваної контрастної речовини. Ізоосмолярні контрастні агенти вважаються безпечнішими порівняно з гіперосмолярними, оскільки вони знижують ризик ішемічного ушкодження тканин і зменшують вираженість болювого синдрому [71]. Зокрема, дослідження, проведене групою Jin у 2015 році, продемонструвало, що йодовмісні контрастні засоби (йогексол, йопамідол) у поєднанні з внутрішньопротоковою гіпертензією активують сигнальний шлях NF- κ B через кальційзалежну передачу сигналу Ca^{2+} /кальциневрин, що призводить до некрозу АЦК у мишачій моделі ПЕП [72].

Одним із центральних чинників контраст-індукованого пошкодження є підвищення тиску у панкреатичній протоці під час введення контрастної речовини. Гіпертензія панкреатичної протоки та ацинаризація давно визнані важливими факторами ризику розвитку ПЕП, тому їх намагаються уникати у клінічній практиці. Дані дослідження Wen зі співавторів [36] підтверджують, що панкреатична гіпертензія провокує запальну відповідь і порушення щільних міжклітинних з'єднань, що сприяє прогресуванню запального процесу в моделі ПЕП у мишей. Було встановлено, що ці порушення опосередковуються активацією трансдуктора сигналу і активатора транскрипції STAT3, індукованого шляхом Ca^{2+} /кальциневрин [36].

У тваринних моделях, що імітують процедуру ЕРХПГ, підвищення внутрішньопротокового тиску асоціювалося зі збільшеною експресією прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, IL-1 β та ФНП- α [36]. Особливу роль у розвитку тяжкого ГП відіграє трансигналізація IL-6, що активує STAT3 [73].

Підвищений тиск у панкреатичній протоці також зумовлює зниження експресії генів, що кодують білки щільних міжклітинних контактів, зокрема оклюдину, ZO-1 та ZO-2. Це, ймовірно, призводить до підвищеної проникності протоки та посилює ризик контраст-індукованого ушкодження ПЗ [74]. Крім того, гіпертензія супроводжується атиповою кальцієвою сигналізацією в АЦК, що ініціює активацію кальциневрину й інших внутрішньоклітинних каскадів [36]. Значну роль у цьому процесі відіграє механочутливий іонний канал Piezo1, який активується у відповідь на підвищення тиску в панкреатичній протоці [65]. Piezo1, що експресується

у багатьох тканинах, селективно проводить Ca^{2+} та є ключовим елементом тиск-індукованого ГП [66]. Його активація викликає транзиторне підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , що супроводжується активацією іншого іонного каналу — TRPV4 [66]. Це призводить до тривалого припливу Ca^{2+} у клітину. Експериментально доведено, що нокаут TRPV4 запобігає розвитку панкреатиту, індукованого як агоністами Piezo1, так і механічним тиском [27]. Механізм активації TRPV4 опосередковується ферментом фосфоліпазою A_2 , що каталізує перетворення арахідонової кислоти на епоксиейкозатрієнові кислоти — потужні активатори TRPV4 [27, 75] (рис. 6). Унаслідок цього формується стійке підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію $[\text{Ca}^{2+}]_i$, що спричиняє низку патофізіологічних змін: деполяризацію мітохондрій, злиття лізосом із зимогенними гранулами, активацію трипсиногену, розвиток запального процесу та прогресуюче пошкодження тканини ПЗ.

Окрім участі в кальцієвій сигналізації, іонний канал Piezo1 відіграє важливу роль у фіброзуванні ПЗ шляхом активації ЗК. У стані активації ці клітини втрачають характерні перинуклеарні жирові вакуолі та починають інтенсивно експресувати трансформуючий фактор росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фібронектин і колаген I типу, що сприяє формуванню фіброзної тканини в паренхімі залози [66].

Дані дослідження Zhang зі співавторів [76] демонструють, що як контрастні речовини, так і підвищений гідростатичний тиск здатні ініціювати та прискорювати розвиток експериментального ПЕП. Ці чинники спричиняють активацію запального каскаду, зокрема через стимуляцію транскрипційних факторів NF- κ B p65 та STAT3, а також посилюють апоптоз АЦК (рис. 7). Цікавим спостереженням у згаданому дослідженні є те, що саме ін'єкція ізотонічного розчину (фізіологічного натрію хлориду), на відміну від контрастного середовища, є більш значущим тригером порушення щіль-

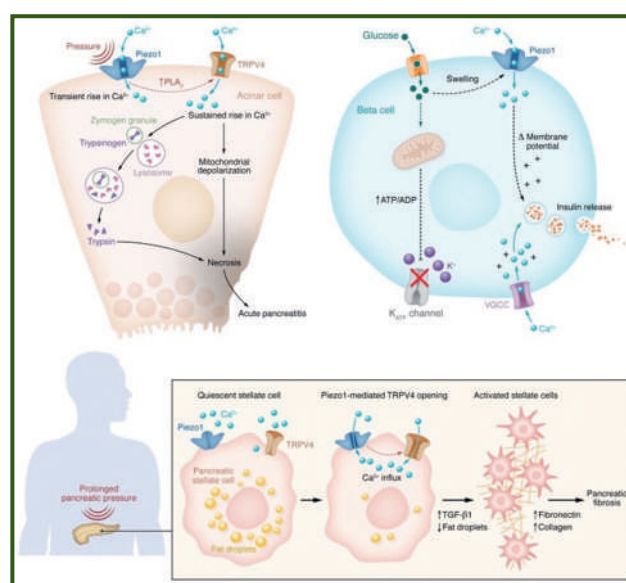


Рисунок 6 — Модель механочутливості в підшлунковій залозі ([75], відкритий доступ)

них міжклітинних з'єднань. При цьому концентрація контрастного засобу не впливала істотно на ступінь ушкодження панкреатичної тканини [76]. Автори також не виявили значного впливу контрастних речовин на кальцієву сигналізацію в АЦК.

Сукупність отриманих даних підтверджує мультифакторний характер патогенезу ПЕП. Його розвиток є наслідком дії кількох патофізіологічних механізмів, включаючи порушення бар'єрної функції проток, кальцієву дисрегуляцію, запальну відповідь та активацію фіброгенезу. Кінцевим результатом є передчасна інтрапанкреатична активація зимогенів, яка ініціює каскад ушкоджень і сприяє прогресуванню запального процесу.

Ключову роль у цих процесах відіграє кальциневрин — кальцій/кальмодулінзалежна серин/треонін-фосфатаза. Він є критично важливим сигнальним білком у ПЗ, де регулює кальційзалежні запальні процеси та сприяє системному вивільненню цитокінів і хемокинів [77]. Активація кальциневрину призводить до дефосфорилювання ядерного фактора активованих Т-клітин (NFAT — Nuclear factor of activated T-cells, ядерний фактор активованих Т-клітин), що зумовлює запуск потужного запального каскаду [77]. У цьому процесі задіяна активація транскрипційного фактора NF- κ B, стимуляція продукції прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6, трансформуючого фактора росту β та ІЛ-1 β , а також індукція експресії циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Крім залучення до регуляції запальної відповіді, кальциневрин також відіграє центральну роль у некроптозі АЦК, що спричиняє подальше ушкодження тканини та прогресування патології при ПЕП [78]. Ці дані підкреслюють важливість кальциневрину як перспективної терапевтичної мішені, інгібування якої може запобігти розвитку ПЕП або зменшити його тяжкість.

Гіпертригліцеридемічний панкреатит

Гіпертригліцеридемічний панкреатит (ГТПП) асоціюється з вищим ризиком розвитку синдрому поліорганної дисфункції та підвищеною летальністю порівняно з панкреатитом іншої етіології [79]. Самі тригліцериди (ТГ) не є безпосередньо токсичними для тканини ПЗ. Однак під дією панкреатичної ліпази вони гідролізуються до гліцерину та ВЖК, що ініціює ліпотоксичний каскад ушкоджень [80].

Високі концентрації ТГ і ВЖК діють як подразники, спричиняючи патологічне підвищення рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} , що є критичним тригером ацинарного ушкодження [4]. У дослідженні Yang зі співавт. [81] було показано, що ТГ сприяють підвищенню внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , деполімеризації активних філаментів та порушенню бар'єрної функції епітеліальних клітин панкреатичної протоки за рахунок зниження експресії Е-кадгерину, нектину-2 та білка zonula occludens-1.

Жирні кислоти класифікуються залежно від довжини вуглецевого ланцюга та ступеня насиченості [83]:

— насичені жирні кислоти (НЖК) — пальмітинова, стеаринова;

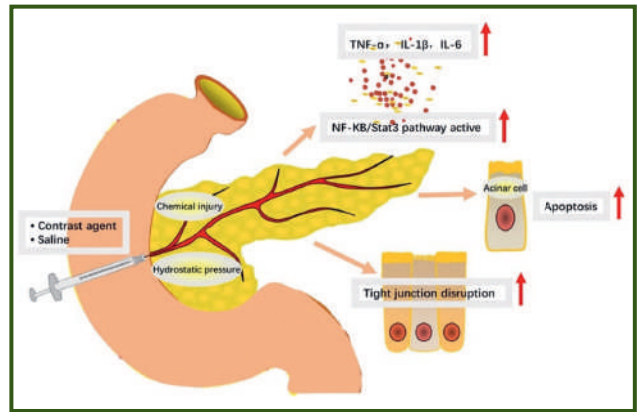


Рисунок 7 — Схематична діаграма, що демонструє поточне розуміння патогенезу гострого панкреатиту, спричиненого контрастною речовиною та гідростатичним тиском, після ЕРХПГ ([76], відкритий доступ)

— мононенасичені жирні кислоти (МНЖК) — олеїнова;

— поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) — лінолева.

У роботі Chang зі співавт. було вперше показано, що як НЖК, так і МНЖК зумовлюють дозозалежне підвищення цитозольного Ca^{2+} в АЦК [82]. Причому співвідношення МНЖК/НЖК є ключовим фактором, який визначає вираженість цього ефекту.

Серед ВЖК пальмітинова кислота є найпоширенішою у людському організмі [84] та може сприяти [84, 85]: активації протеїнкінази С, перевантаженню клітини Ca^{2+} , розвитку стресу ЕР, посиленню продукції АФК, рекрутингу макрофагів, індукції експресії панкреатичної ліпази та її транскрипції. Експериментальні дані свідчать, що введення пальмітолеїнової кислоти (РОА, С16 : 1) викликає значне, глобальне і стійке підвищення концентрації $[\text{Ca}^{2+}]_c$ у дозозалежному режимі [87]. Цей ефект пов'язаний з вивільненням Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо, що підтверджується пригніченням сигналу при попередній обробці тапси-гаргіном — інгібітором Ca^{2+} -АТФази, який виснажує запаси Ca^{2+} в ЕР [86].

Крім АЦК, РОА істотно впливає й на функціонування клітин проток ПЗ [88]. Тривалий надлишковий вплив НЖК здатен спричинити метапластичні зміни клітин проток, зокрема їх диференціацію в адипоцити або β -клітини [87]. Також було показано, що в умовах хронічного ліпотоксичного навантаження клітини проток можуть почати експресувати інсулін, що є проявом патологічної пластичності епітелію [88].

Низка досліджень підтверджує ключову роль ненасичених жирних кислот (НеЖК) у патогенезі тяжких форм ГП. Експерименти *in vitro* демонструють безпосередню токсичність НеЖК щодо клітин ПЗ, а клінічні спостереження вказують на значний внесок ліпотоксичності, опосередкованої саме цими сполуками [90]. Наприклад, лінолева, ліноленова та олеїнова кислоти спричиняють [89] (рис. 8):

— значно вираженіше підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} порівняно з НЖК;

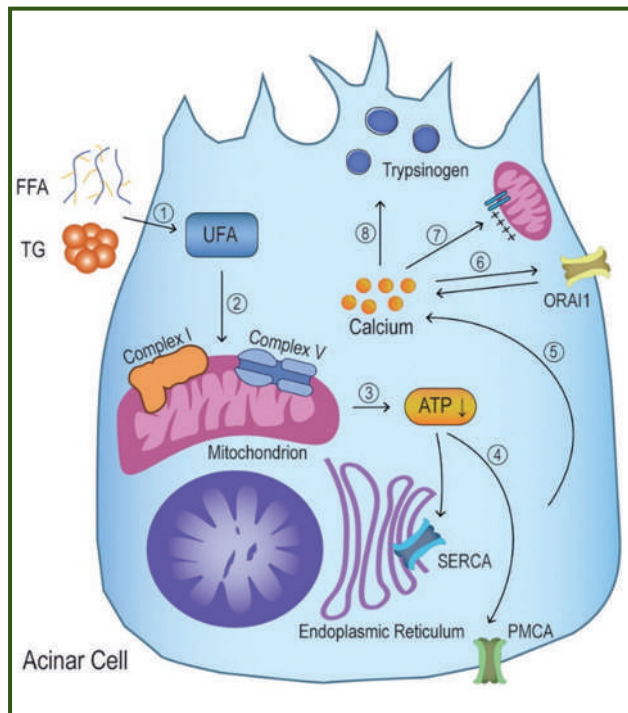


Рисунок 8 — Механізми перевантаження Ca^{2+} при тригліцеридемічному гострому панкреатиті ([4], відкритий доступ)

- збільшення вивільнення лактатдегідрогенази та цитохрому С у цитоплазму, що свідчить про ушкодження клітинних та мітохондріальних мембран;
- посилення активації продукції прозапальних медіаторів;
- інгібування мітохондріальних комплексів I та V, що призводить до виснаження запасів АТФ та ініціює некротичні зміни в клітинах.

Мітохондріальне ушкодження, спричинене дією НеЖК, призводить до зниження синтезу АТФ, що має критичні наслідки для кальцієвого гомеостазу в АЦК ПЗ [90]. Виснаження енергетичних резервів порушує функціонування двох ключових АТФ-залежних кальцієвих насосів — SERCA та PMCA. Пригнічення їх активності унеможливує ефективний кліренс іонів Ca^{2+} з цитозолу, що сприяє патологічному накопиченню кальцію в ацинарних клітинах.

Надлишок внутрішньоклітинного Ca^{2+} , у свою чергу, активує кальцієвий канал Orai1, через який відбувається додатковий вхід іонів Ca^{2+} у клітину, підтримуючи його високий токсичний рівень. Це створює порочне коло, яке призводить до відкриття мітохондріальної перехідної пори (mPTP) у стані високої провідності. Відкриття mPTP викликає втрату $\Delta\Psi\text{m}$, критичного для генерації АТФ, та подальше порушення клітинного метаболізму [80].

Водночас, хоча кальцієве перевантаження довго вважалося провідним механізмом ушкодження, нові дані свідчать про те, що мітохондріальна дисфункція, індукована НеЖК, може виникати і незалежно від внутрішньоклітинної кальцієвої дисрегуляції [90]. Це вказує на існування альтернативних шляхів ушкодження мітохондрій при ГТГП.

Напрямки подальших досліджень

Подальші дослідження кальцієвої сигналізації в клітинах ПЗ при ГП мають бути спрямовані на глибше розуміння механізмів дисрегуляції кальцієвого гомеостазу з особливою увагою до ролі ЕР, мітохондрій та кальцієвих каналів у порушенні фізіологічної сигналізації. Ключовим напрямом є вивчення зв'язку між кальцієвим перевантаженням та клітинною загибеллю, зокрема аналіз молекулярних механізмів апоптозу, некрозу та некроптозу АЦК у відповідь на патологічні коливання концентрації Ca^{2+} . Окрема увага має бути приділена фармакологічним підходам до модуляції кальцієвої сигналізації з метою запобігання або зменшення тяжкості перебігу ГП. Перспективними є дослідження лікарських засобів, що впливають на Orai1, TRP-канали, SERCA, PMCA та кальциневірин, як потенційних терапевтичних мішеней.

Важливим аспектом залишається вивчення взаємодії між АЦК та імунною системою, зокрема ролі кальцієвих сигналів у регуляції прозапальної відповіді, секреції цитокінів і хемокінів, а також у рекрутингу й активації імунних клітин у межах місцевої запальної реакції.

Крім того, перспективним напрямом є розвиток і вдосконалення методів візуалізації кальцієвих потоків у реальному часі за допомогою сучасних флуоресцентних індикаторів, генетично модифікованих кальцієвих сенсорів та передових оптичних технологій, включно з мультифотонною мікроскопією. Це дозволить з високою просторово-часовою роздільною здатністю аналізувати патофізіологічні зміни та ідентифікувати нові терапевтичні мішені у межах кальційзалежних сигнальних шляхів при ГП.

Висновки

Порушення внутрішньоклітинного кальцієвого гомеостазу відіграє ключову роль у патогенезі ГП незалежно від його етіології. Надмірне накопичення Ca^{2+} у цитозолі АЦК запускає каскад ушкоджень, що включає мітохондріальну дисфункцію, виснаження енергетичних ресурсів, активацію протеаз та індукцію запальної відповіді. Кальцієвий дисбаланс також сприяє ушкодженню протокових, зірчастих та імунних клітин, підтримуючи хронічне запалення та фіброзування. Механізми кальцієвої сигналізації, зокрема активація каналів Orai1, Piezo1, TRPV4 та участь кальциневірину, становлять перспективні мішені для таргетної терапії. Подальші дослідження мають бути зосереджені на деталізації клітинних і молекулярних механізмів порушень Ca^{2+} -гомеостазу та пошуку ефективних фармакологічних стратегій корекції цього процесу.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана самостійно.

Внесок авторів. Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, на-

писання статті; Бариляк Р.В. — переклад літературних джерел, написання статті. Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

Список літератури

1. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, Tanyin-goh D, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34571026.
2. Li CL, Jiang M, Pan CQ, Li J, Xu LG. The global, regional, and national burden of acute pancreatitis in 204 countries and territories, 1990-2019. *BMC Gastroenterol*. 2021 Aug 25;21(1):332. doi: 10.1186/s12876-021-01906-2. PMID: 34433418.
3. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2. PMID: 31138897.
4. Qiu M, Zhou X, Zippi M, Goyal H, Basharat Z, et al. Comprehensive review on the pathogenesis of hypertriglyceridaemia-associated acute pancreatitis. *Ann Med*. 2023;55(2):2265939. doi: 10.1080/07853890.2023.2265939. Epub 2023 Oct 9. PMID: 37813108.
5. Boškoski I, Costamagna G. How to Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2037-2040. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.019. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32197979.
6. Boxhoorn L, Voermans RP, Bouwense SA, Bruno MJ, Verdonk RC, Boermeester MA, et al. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2020 Sep 5;396(10252):726-734. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31310-6. PMID: 32891214.
7. Luo T, Tang Y, Xie W, Ma Z, Gong J, Zhang Y, et al. Cerium-based nanoplateform for severe acute pancreatitis: Achieving enhanced anti-inflammatory effects through calcium homeostasis restoration and oxidative stress mitigation. *Mater Today Bio*. 2025 Jan 13;31:101489. doi: 10.1016/j.mtbio.2025.101489. eCollection 2025 Apr. PMID: 39906206.
8. Kang H, Yang Y, Zhu L, Zhao X, Li J, et al. Role of neutrophil extracellular traps in inflammatory evolution in severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Dec 5;135(23):2773-2784. doi: 10.1097/CM9.0000000000002359. PMID: 36729096.
9. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Weiss FU, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):253-269.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.040. Epub 2019 Oct 5. PMID: 31593700.
10. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1941-1950. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.082. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660726.
11. Biczó G, Vegh ET, Shalbuva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074451.
12. Huang Y, Badurdeen DS. Acute Pancreatitis Review. *Turk J Gastroenterol*. 2023 Aug;34(8):795-801. doi: 10.5152/tjg.2023.23175. PMID: 37404118.
13. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev*. 2021 Oct 1;101(4):1691-1744. doi: 10.1152/physrev.00003.2021. Epub 2021 May 5. PMID: 33949875.
14. Takano T, Yule DI. Neuronal and hormonal control of Ca^{2+} signalling in exocrine glands: insight from in vivo studies. *J Physiol*. 2024 Jul;602(14):3341-3350. doi: 10.1113/JP285461. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38847391.
15. Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2015 Jul;15(4 Suppl):S13-7. doi: 10.1016/j.pan.2015.03.010. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25921231.
16. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Peng S, Gerasimenko OV, Petersen OH. Calcium signalling in the acinar environment of the exocrine pancreas: physiology and pathophysiology. *J Physiol*. 2018 Jul;596(14):2663-2678. doi: 10.1113/JP275395. Epub 2018 Mar 26. PMID: 29424931.
17. Pandol SJ, Gottlieb RA. Calcium, mitochondria and the initiation of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2022 Nov;22(7):838-845. doi: 10.1016/j.pan.2022.07.011. Epub 2022 Aug 3. PMID: 35941013.
18. Hong WL, Huang H, Zeng X, Duan CY. Targeting mitochondrial quality control: new therapeutic strategies for major diseases. *Mil Med Res*. 2024 Aug 21;11(1):59. doi: 10.1186/s40779-024-00556-1. PMID: 39164792.
19. Zaman S, Gorelick F. Acute pancreatitis: pathogenesis and emerging therapies. *J Pancreatol*. 2024 Mar;7(1):10-20. doi: 10.1097/JP9.000000000000168. Epub 2024 Jan 2. PMID: 38524855.
20. Li H, Wu D, Zhang H, Li P. New insights into regulatory cell death and acute pancreatitis. *Heliyon*. 2023 Jul 7;9(7):e18036. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18036. eCollection 2023 Jul. PMID: 37519748.
21. Gukovskaya AS, Gorelick FS, Groblewski GE, Mareninova OA, Lugea A, Antonucci L, et al. Recent Insights Into the Pathogenic Mechanism of Pancreatitis: Role of Acinar Cell Organelle Disorders. *Pancreas*. 2019 Apr;48(4):459-470. doi: 10.1097/MPA.0000000000001298. PMID: 30973461.
22. Feng S, Wei Q, Hu Q, Huang X, Zhou X, Luo G, et al. Research Progress on the Relationship Between Acute Pancreatitis and Calcium Overload in Acinar Cells. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan;64(1):25-38. doi: 10.1007/s10620-018-5297-8. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284136.
23. Garami A, Hegyi P. Precision Medicine in Pancreatitis: The Future of Acute Pancreatitis Care. *Function (Oxf)*. 2023 Apr 5;4(3):zqad015. doi: 10.1093/function/zqad015. eCollection 2023. PMID: 37168493.
24. Pallagi P, Madácsy T, Varga Á, Maléth J. Intracellular Ca^{2+} Signalling in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: Recent Advances and Translational Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 3;21(11):4005. doi: 10.3390/ijms21114005. PMID: 32503336.
25. Pallagi P, Görög M, Papp N, Madácsy T, Varga Á, Crul T, et al. Bile acid- and ethanol-mediated activation of Orai1 damages pancreatic ductal secretion in acute pancreatitis. *J Physiol*. 2022 Apr;600(7):1631-1650. doi: 10.1113/JP282203. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35081662.
26. Waldron RT, Chen Y, Pham H, Go A, Su HY, Hu C, et al. The Orai Ca^{2+} channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis. *J Physiol*. 2019 Jun;597(12):3085-3105. doi: 10.1113/JP277856. Epub 2019 May 22. PMID: 31050811.

27. Swain SM, Romac JM, Shahid RA, Pandol SJ, Liedtke W, et al. TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2527-2541. doi: 10.1172/JCI134111. PMID: 31999644.
28. Habtezion A, Gukovskaya AS, Pandol SJ. Acute Pancreatitis: A Multifaceted Set of Organelle and Cellular Interactions. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):1941-1950. doi: 10.1053/j.gastro.2018.11.082. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30660726.
29. Sendler M, Algül H. [Pathogenesis of acute pancreatitis]. *Internist (Berl)*. 2021 Oct;62(10):1034-1043. doi: 10.1007/s00108-021-01158-y. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34529120. German.
30. Boyman L, Karbowski M, Lederer WJ. Regulation of Mitochondrial ATP Production: Ca²⁺ Signaling and Quality Control. *Trends Mol Med*. 2020 Jan;26(1):21-39. doi: 10.1016/j.molmed.2019.10.007. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31767352.
31. Gerasimenko JV, Peng S, Tsugorka T, Gerasimenko OV. Ca²⁺ signalling underlying pancreatitis. *Cell Calcium*. 2018 Mar;70:95-101. doi: 10.1016/j.ceca.2017.05.010. Epub 2017 May 18. PMID: 28552244.
32. Mititelu A, Grama A, Colceriu MC, Pop TL. Overview of the cellular and immune mechanisms involved in acute pancreatitis: In search of new prognosis biomarkers. *Expert Rev Mol Med*. 2025 Jan 6;27:e9. doi: 10.1017/erm.2024.40. PMID: 39757373.
33. Wang Q, Bai L, Luo S, Wang T, Yang F, Xia J, et al. TMEM16A Ca²⁺-activated Cl⁻ channel inhibition ameliorates acute pancreatitis via the IP₃R/Ca²⁺/NFκB/IL-6 signaling pathway. *J Adv Res*. 2020 Jan 21;23:25-35. doi: 10.1016/j.jare.2020.01.006. eCollection 2020 May. PMID: 32071789.
34. Biczko G, Vegh ET, Shalibueva N, Mareninova OA, Elperin J, Lotshaw E, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074451.
35. Yang HY, Liang ZH, Xie JL, Wu Q, Qin YY, et al. Gelsolin impairs barrier function in pancreatic ductal epithelial cells by actin filament depolymerization in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in vitro. *Exp Ther Med*. 2022 Apr;23(4):290. doi: 10.3892/etm.2022.11219. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35317441.
36. Wen L, Javed TA, Yimlamai D, Mukherjee A, Xiao X, Husain SZ. Transient High Pressure in Pancreatic Ducts Promotes Inflammation and Alters Tight Junctions via Calcineurin Signaling in Mice. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1250-1263.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.036. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29928898.
37. Yang H, Liang Z, Xie J, Wu Q, Qin Y, et al. Gelsolin inhibits autophagy by regulating actin depolymerization in pancreatic ductal epithelial cells in acute pancreatitis. *Braz J Med Biol Res*. 2023 Jan 27;56:e12279. doi: 10.1590/1414-431X2023e12279. eCollection 2023. PMID: 36722658.
38. Maléth J, Hegyi P. Calcium signaling in pancreatic ductal epithelial cells: an old friend and a nasty enemy. *Cell Calcium*. 2014 Jun;55(6):337-45. doi: 10.1016/j.ceca.2014.02.004. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24602604.
39. Ferdek PE, Jakubowska MA, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Bile acids induce necrosis in pancreatic stellate cells dependent on calcium entry and sodium-driven bile uptake. *J Physiol*. 2016 Nov 1;594(21):6147-6164. doi: 10.1113/JP272774. Epub 2016 Aug 8. PMID: 27406326.
40. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. Ca(2+) signals mediated by bradykinin type 2 receptors in normal pancreatic stellate cells can be inhibited by specific Ca(2+) channel blockade. *J Physiol*. 2016 Jan 15;594(2):281-93. doi: 10.1113/JP271468. Epub 2015 Nov 8. PMID: 26442817.
41. Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Petersen OH, Gerasimenko OV. Calcium Signaling in Pancreatic Immune Cells In situ. *Function (Oxf)*. 2020 Oct 13;2(1):zqaa026. doi: 10.1093/function/zqaa026. eCollection 2021. PMID: 35330972.
42. Solis AG, Bielecki P, Steach HR, Sharma L, Harman CCD, Yun S, et al. Mechanosensation of cyclical force by Piezo1 is essential for innate immunity. *Nature*. 2019 Sep;573(7772):69-74. doi: 10.1038/s41586-019-1485-8. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31435009.
43. Barreto SG, Habtezion A, Gukovskaya A, Lugea A, Jeon C, Yadav D, et al. Critical thresholds: key to unlocking the door to the prevention and specific treatments for acute pancreatitis. *Gut*. 2021 Jan;70(1):194-203. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322163. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32973069.
44. Takahashi T, Miao Y, Kang F, Dolai S, Gaisano HY. Susceptibility Factors and Cellular Mechanisms Underlying Alcoholic Pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2020 Apr;44(4):777-789. doi: 10.1111/acer.14304. Epub 2020 Mar 1. PMID: 32056245.
45. Petersen OH. Different Effects of Alcohol on the Liver and the Pancreas. *Function (Oxf)*. 2021 Feb 19;2(2):zqab008. doi: 10.1093/function/zqab008. eCollection 2021. PMID: 35330811.
46. Huang W, Booth DM, Cane MC, Chvanov M, Javed MA, Elliott VL, et al. Fatty acid ethyl ester synthase inhibition ameliorates ethanol-induced Ca²⁺-dependent mitochondrial dysfunction and acute pancreatitis. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1313-24. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304058. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24162590.
47. Kusiak AA, Jakubowska MA, Stopa KB, Zhang X, Huang W, Gerasimenko JV, et al. Activation of pancreatic stellate cells attenuates intracellular Ca²⁺ signals due to downregulation of TRPA1 and protects against cell death induced by alcohol metabolites. *Cell Death Dis*. 2022 Aug 29;13(8):744. doi: 10.1038/s41419-022-05186-w. PMID: 36038551.
48. Żorniak M, Sirtl S, Mayerle J, Beyer G. What Do We Currently Know about the Pathophysiology of Alcoholic Pancreatitis: A Brief Review. *Visc Med*. 2020 Jun;36(3):182-190. doi: 10.1159/000508173. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32775348.
49. Rasineni K, Srinivasan MP, Balamurugan AN, Kaphalia BS, Wang S, Ding WX, et al. Recent Advances in Understanding the Complexity of Alcohol-Induced Pancreatic Dysfunction and Pancreatitis Development. *Biomolecules*. 2020 Apr 27;10(5):669. doi: 10.3390/biom10050669. PMID: 32349207.
50. Parys JB, Vervliet T. New Insights in the IP₃ Receptor and Its Regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:243-270. doi: 10.1007/978-3-030-12457-1_10. PMID: 31646513.
51. Patel K, Durgampudi C, Noel P, Trivedi RN, de Oliveira C, Singh VP. Fatty Acid Ethyl Esters Are Less Toxic Than Their Parent Fatty Acids Generated during Acute Pancreatitis. *Am J Pathol*. 2016 Apr;186(4):874-84. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.11.022. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26878214.
52. Gerasimenko J, Peng S, Gerasimenko O. Role of acidic stores in secretory epithelia. *Cell Calcium*. 2014 Jun;55(6):346-54. doi: 10.1016/j.ceca.2014.04.002. Epub 2014 Apr 18. PMID: 2483210.
53. Dolai S, Liang T, Lam PPL, Fernandez NA, Chidambaram S, Gaisano HY. Effects of ethanol metabolites on exocytosis of pancreatic acinar cells in rats. *Gastroenterology*. 2012 Sep;143(3):832-843.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.011. Epub 2012 Jun 15. PMID: 22710192.
54. Gerasimenko JV, Petersen OH, Gerasimenko OV. SARS-CoV-2 S Protein Subunit 1 Elicits Ca²⁺ Influx-Dependent Ca²⁺ Signals in Pancreatic Stellate Cells and Macrophages In Situ. *Function (Oxf)*.

2022 Jan 31;3(2):zqac002. doi: 10.1093/function/zqac002. eCollection 2022. PMID: 35284826.

55. Zhang T, Chen S, Li L, Jin Y, Liu S, Liu Z, et al. PFKFB3 controls acinar IP3R-mediated Ca²⁺ overload to regulate acute pancreatitis severity. *JCI Insight*. 2024 May 23;9(13):e169481. doi: 10.1172/jci.insight.169481. PMID: 38781030.

56. Madácsy T, Varga Á, Papp N, Tél B, Pallagi P, Szabó V, et al. Impaired regulation of PMCA activity by defective CFTR expression promotes epithelial cell damage in alcoholic pancreatitis and hepatitis. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Apr 28;79(5):265. doi: 10.1007/s00018-022-04287-1. PMID: 35484438.

57. Lerch MM, Saluja AK, Rünzi M, Dawra R, Saluja M, Steer ML. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum. *Gastroenterology*. 1993 Mar;104(3):853-61. doi: 10.1016/0016-5085(93)91022-a. PMID: 7680018.

58. Mooren FCh, Hlouschek V, Finkes T, Turi S, Weber IA, Singh J, et al. Early changes in pancreatic acinar cell calcium signaling after pancreatic duct obstruction. *J Biol Chem*. 2003 Mar 14;278(11):9361-9. doi: 10.1074/jbc.M207454200. Epub 2003 Jan 8. PMID: 12522141.

59. Senninger N, Moody FG, Coelho JC, Van Buren DH. The role of biliary obstruction in the pathogenesis of acute pancreatitis in the opossum. *Surgery*. 1986 Jun;99(6):688-93. PMID: 2424109.

60. Voronina S, Longbottom R, Sutton R, Petersen OH, Tepikin A. Bile acids induce calcium signals in mouse pancreatic acinar cells: implications for bile-induced pancreatic pathology. *J Physiol*. 2002 Apr 1;540(Pt 1):49-55. doi: 10.1113/jphysiol.2002.017525. PMID: 11927.

61. Fischer L, Gukovskaya AS, Penninger JM, Mareninova OA, Friess H, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase facilitates bile acid-induced Ca²⁺ responses in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007 Mar;292(3):G875-86. doi: 10.1152/ajpgi.00558.2005. Epub 2006 Dec 7. PMID: 17158252.

62. Geyer N, Diszházi G, Csernoch L, Jóna I, Almássy J. Bile acids activate ryanodine receptors in pancreatic acinar cells via a direct allosteric mechanism. *Cell Calcium*. 2015 Aug;58(2):160-70. doi: 10.1016/j.ceca.2015.03.009. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25931303.

63. Katona M, Hegyi P, Kui B, Balla Z, Rakonczay Z Jr, Rázga Z, et al. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Feb 1;310(3):G193-204. doi: 10.1152/ajpgi.00317.2015. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608189.

64. Tran QT, Tran VH, Sendler M, Doller J, Wiese M, Bolsmann R, et al. Role of Bile Acids and Bile Salts in Acute Pancreatitis: From the Experimental to Clinical Studies. *Pancreas*. 2021 Jan 1;50(1):3-11. doi: 10.1097/MPA.0000000000001706. PMID: 33370017.

65. Romac JM, Shahid RA, Swain SM, Vigna SR, Liddle RA. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun*. 2018 Apr 30;9(1):1715. doi: 10.1038/s41467-018-04194-9. PMID: 29712913.

66. Lai A, Cox CD, Chandra Sekar N, Thurgood P, Jaworowski A, et al. Mechanosensing by Piezo1 and its implications for physiology and various pathologies. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2022 Apr;97(2):604-614. doi: 10.1111/brv.12814. Epub 2021 Nov 15. PMID: 34781417.

67. Auwerx J, Fourgeaud M, Lalot A, Gautier M. Unraveling the Connection Between Ion Channels and Pancreatic Stellate Cell Activation. *Cell Physiol Biochem*. 2025 Jan 18;59(S1):25-40. doi: 10.33594/000000754. PMID: 39825736.

68. Akshintala VS, Kanthasamy K, Bhullar FA, Sperna Weiland CJ, Kamal A, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP

pancreatitis: an updated systematic review and meta-analysis of 145 randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2023 Jul;98(1):1-6.e12. doi: 10.1016/j.gie.2023.03.023. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37004815.

69. Mutneja HR, Vohra I, Go A, Bhurwal A, Katiyar V, Palomera Tejada E, et al. Temporal trends and mortality of post-ERCP pancreatitis in the United States: a nationwide analysis. *Endoscopy*. 2021 Apr;53(4):357-366. doi: 10.1055/a-1220-2242. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32668463.

70. Akshintala VS, Boparai IS, Barakat MT, Husain SZ. Post Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis: Novel Mechanisms and Prevention by Drugs. *United European Gastroenterol J*. 2024 Dec 23. doi: 10.1002/ueg2.12732. Online ahead of print. PMID: 39711464.

71. Ogura T, Imoto A, Okuda A, Fukunishi S, Higuchi K. Can Iodixanol Prevent Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis? A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Dig Dis*. 2019;37(3):255-261. doi: 10.1159/000496349. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30654370.

72. Jin S, Orabi AI, Le T, Javed TA, Sah S, Eisses JF, Bottino R, Molkentin JD, Husain SZ. Exposure to Radiopaque Contrast Agents Induces Pancreatic Inflammation by Activation of Nuclear Factor- κ B, Calcium Signaling, and Calcineurin. *Gastroenterology*. 2015 Sep;149(3):753-64.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.004. Epub 2015 May 14. PMID: 25980752.

73. Furukawa R, Kuwatani M, Jiang JJ, Tanaka Y, Hasebe R, Murakami K, et al. GGT1 is a SNP eQTL gene involved in STAT3 activation and associated with the development of Post-ERCP pancreatitis. *Sci Rep*. 2024 May 28;14(1):12224. doi: 10.1038/s41598-024-60312-2. PMID: 38806529.

74. Pan X, Ye L, Ren Z, Li J, Li B, et al. Biochanin A ameliorates caerulein-induced acute pancreatitis and associated intestinal injury in mice by inhibiting TLR4 signaling. *J Nutr Biochem*. 2023 Mar;113:109229. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.109229. Epub 2022 Nov 23. PMID: 36435290.

75. Swain SM, Liddle RA. Mechanosensing Piezo channels in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest*. 2023 Oct 2;133(19):e171955. doi: 10.1172/JCI171955. PMID: 37781915.

76. Zhang D, Man X, Li L, Tang J, Liu F. Radiopaque contrast agent and intraductal pressure promote the progression of post-ERCP pancreatitis by regulating inflammatory response, cellular apoptosis, and tight junction integrity. *Pancreatol*. 2022 Jan;22(1):74-82. doi: 10.1016/j.pan.2021.11.004. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34810073.

77. Wen L, Javed TA, Dobbs AK, Brown R, Niu M, Li L, et al. The Protective Effects of Calcineurin on Pancreatitis in Mice Depend on the Cellular Source. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1036-1050.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.051. Epub 2020 May 20. PMID: 32445858.

78. Akshintala VS, Husain SZ, Brenner TA, Singh A, Singh VK, Khashab MA, et al. Rectal INdomethacin, oral TacROLimus, or their combination for the prevention of post-ERCP pancreatitis (INTRO Trial): Protocol for a randomized, controlled, double-blind trial. *Pancreatol*. 2022 Nov;22(7):887-893. doi: 10.1016/j.pan.2022.07.008. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35872074.

79. Guo YY, Li HX, Zhang Y, He WH. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: progress on disease mechanisms and treatment modalities. *Discov Med*. 2019 Feb;27(147):101-109. PMID: 30939294.

80. Kiss L, Für G, Pisipati S, Rajalingamgari P, Ewald N, Singh V, Rakonczay Z Jr. Mechanisms linking hypertriglyceridemia to acute pancreatitis. *Acta Physiol (Oxf)*. 2023 Mar;237(3):e13916. doi: 10.1111/apha.13916. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36599412.

81. Yang HY, Liang ZH, Xie JL, Wu Q, Qin YY, et al. Gelsolin impairs barrier function in pancreatic ductal epithelial cells by actin filament depolymerization in hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in vitro. *Exp Ther Med.* 2022 Apr;23(4):290. doi: 10.3892/etm.2022.11219. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35317441.
82. Chang YT, Chang MC, Tung CC, Wei SC, Wong JM. Distinctive roles of unsaturated and saturated fatty acids in hyperlipidemic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 28;21(32):9534-43. doi: 10.3748/wjg.v21.i32.9534. PMID: 26327761.
83. Carta G, Murru E, Banni S, Manca C. Palmitic Acid: Physiological Role, Metabolism and Nutritional Implications. *Front Physiol.* 2017 Nov 8;8:902. doi: 10.3389/fphys.2017.00902. eCollection 2017. PMID: 29167646.
84. Ben-Dror K, Birk R. Oleic acid ameliorates palmitic acid-induced ER stress and inflammation markers in naive and cerulein-treated exocrine pancreas cells. *Biosci Rep.* 2019 May 14;39(5):BSR20190054. doi: 10.1042/BSR20190054. Print 2019 May 31. PMID: 30992393.
85. Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res.* 2019 Nov;68(11):915-932. doi: 10.1007/s00011-019-01273-5. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31363792.
86. Criddle DN, Raraty MG, Neoptolemos JP, Tepikin AV, Petersen OH, Sutton R. Ethanol toxicity in pancreatic acinar cells: mediation by nonoxidative fatty acid metabolites. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004 Jul 20;101(29):10738-43. doi: 10.1073/pnas.0403431101. Epub 2004 Jul 9. PMID: 15247419.
87. Maléth J, Balázs A, Pallagi P, Balla Z, Kui B, Katona M, et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015 Feb;148(2):427-39.e16. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.002. Epub 2014 Nov 7. PMID: 25447846.
88. Gezginici-Oktayoglu S, Sancar S, Karatug-Kacar A, Bolkent S. miR-375 induces adipogenesis through targeting Erk1 in pancreatic duct cells under the influence of sodium palmitate. *J Cell Physiol.* 2021 May;236(5):3881-3895. doi: 10.1002/jcp.30129. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33107061.
89. Noel P, Patel K, Durgampudi C, Trivedi RN, de Oliveira C, Crowell MD, et al. Peripancreatic fat necrosis worsens acute pancreatitis independent of pancreatic necrosis via unsaturated fatty acids increased in human pancreatic necrosis collections. *Gut.* 2016 Jan;65(1):100-11. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308043. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25500204.
90. Khatua B, Yaron JR, El-Kurdi B, Kostenko S, Papachristou GI, Singh VP. Ringer's Lactate Prevents Early Organ Failure by Providing Extracellular Calcium. *J Clin Med.* 2020 Jan 18;9(1):263. doi: 10.3390/jcm9010263. PMID: 31963691.

Отримано/Received 08.08.2025

Рецензовано/Revised 19.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.09.2025 ■

Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

Serhii S. Chuklin, MD, Surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

Roman V. Barylyak, PhD in Medicine, Anesthesiologist, Intensive Care Unit, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: barylyakroman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4382>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The work was done independently.

Authors' contribution. S.M. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, general editing; S.S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article; R.V. Barylyak — translation of literary sources, writing the article. All authors have read and approved the final version of the text.

S.M. Chooklin¹, S.S. Chuklin¹, R.V. Barylyak²

¹ Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Intracellular calcium in the pancreas. Part 2. Role in acute pancreatitis

Abstract. Background. Disruption of calcium homeostasis is a central mechanism in the pathogenesis of acute pancreatitis (AP). Excessive accumulation of Ca^{2+} in pancreatic cells initiates a cascade of injuries, including zymogen activation, mitochondrial dysfunction, energy depletion, endoplasmic reticulum stress, necrosis, apoptosis, and the development of an inflammatory response. Objective: to analyze current data on intracellular calcium dysregulation in AP, with a focus on the role of calcium signaling in injury to acinar, ductal, stellate, and immune cells. **Materials and methods.** A literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Google Scholar databases. The analysis focused on calcium metabolism in acinar and ductal cells, calcium channels (Orai1, Piezo1, TRPV4), and mechanisms of interaction with the immune system. **Results.** Intracellular calcium dysregulation is a key pathophysiological event in AP. In acinar cells, excessive Ca^{2+} influx via Orai1 and TRPV4 ion channels leads to sustained elevation of cytosolic calcium. This impairs Ca^{2+} -ATPase activity, hampers effective calcium clearance from the cytosol, and promotes premature activation of intracellular enzymes, primarily trypsinogen. Mitochondrial calcium overload triggers the opening of the mito-

chondrial permeability transition pore, reduces membrane potential, decreases ATP production, and initiates apoptosis or necrosis. In pancreatic duct cells, pathological Ca^{2+} oscillations reduce the expression of tight junctions (ZO-1, E-cadherin), increase the permeability of the epithelial barrier, and create conditions for inflammatory signal transduction. In ductal cells, Ca^{2+} overload suppresses fluid and HCO_3^- secretion, impairs mitochondrial function, and induces necrosis. In pancreatic stellate cells, calcium signaling promotes activation of fibroblast phenotype characterized by increased expression of transforming growth factor β 1, fibronectin, and type I collagen. Calcium-mediated activation of immune cells is equally important, particularly macrophages, which contributes to the release of proinflammatory cytokines and perpetuates the systemic inflammatory cascade. **Conclusions.** Calcium imbalance is a critical factor in pancreatic tissue damage in AP. Advancing the understanding of calcium signaling offers new perspectives for the development of new treatment strategies aimed at preventing disease progression and complications.

Keywords: intracellular calcium; calcium signaling; pancreas; acute pancreatitis

Степанов Ю.М.¹, Кленіна І.А.¹, Бочаров Г.І.¹, Будзак І.Я.²,
Тітова М.В.¹, Горбунцова В.І.¹, Петішко О.П.¹

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Вплив мінеральної води Aqua Миргород Detox на моторну функцію жовчного міхура та біохімічні показники сироватки крові у пацієнтів із біліарною дисфункцією

Резюме. Актуальність. Функціональна біліарна дисфункція належить до поширених порушень моторики жовчного міхура і суттєво знижує якість життя пацієнтів. Сучасні терапевтичні стратегії залишаються обмеженими, що підкреслює необхідність пошуку безпечних немедикаментозних підходів. Одним із перспективних напрямів є застосування мінеральних вод, здатних впливати на моторику жовчного міхура, мінеральний баланс та процеси оксидативного стресу. **Мета:** оцінити вплив мінеральної води Aqua Миргород Detox на моторну функцію жовчного міхура та біохімічні показники сироватки крові у пацієнтів із біліарною дисфункцією. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 10 пацієнтів із біліарною дисфункцією (середній вік становив $(48,0 \pm 2,25)$ року). Протягом 7–8 діб пацієнти отримували мінеральну воду Aqua Миргород Detox у дозі 200 мл тричі на добу. До і після курсу проводили клінічне обстеження, УЗД жовчного міхура з визначенням об'єму та скорочувальної функції, а також лабораторний аналіз рівня макро- (Ca, Mg, Na, K) та мікроелементів (Cu, Fe) і продуктів перекисного окиснення ліпідів. Додатково розраховували інтегральні коефіцієнти (Na/K, Ca/Mg, Cu/Fe, MDA/Mg). **Результати.** Встановлено, що вже через 10 хв після прийому мінеральної води скорочення жовчного міхура становило $(19,36 \pm 2,47)$ %, а через 50 хв — $(45,36 \pm 3,02)$ %. Після курсу терапії у всіх пацієнтів відзначалася гомогенізація жовчі та зникнення сладжу. Біохімічні показники засвідчили зростання рівня магнію з $(0,77 \pm 0,04)$ до $(0,87 \pm 0,03)$ ммоль/л, $p = 0,017$, зниження концентрації міді з $(19,80 \pm 0,85)$ до $(17,59 \pm 0,68)$ мкмоль/л, $p = 0,004$, та зменшення рівня малонового діальдегіду з $(6,63 \pm 0,60)$ до $(4,18 \pm 0,30)$ мкмоль/л, $p = 0,018$. Аналіз співвідношень виявив вірогідне зниження коефіцієнта Ca/Mg ($p = 0,039$) та MDA/Mg ($p = 0,018$), що відображає підвищення антиоксидантного потенціалу. **Висновки.** Мінеральна вода Aqua Миргород Detox чинить виражений холекінетичний ефект, сприяє нормалізації ехоструктури жовчі, покращує магнієвий баланс і знижує інтенсивність оксидативного стресу. Комплексний аналіз біохімічних показників підтверджує доцільність її застосування як немедикаментозного підходу у лікуванні пацієнтів із біліарною дисфункцією.

Ключові слова: біліарна дисфункція; мінеральна вода; жовчний міхур; магній; малоновий діальдегід; оксидативний стрес

Вступ

Функціональна біліарна дисфункція належить до поширених порушень моторики жовчного міхура (ЖМ) і жовчних шляхів та розглядається як окремий розділ функціональних гастроінтестинальних розладів згідно з класифікацією Rome IV. Ключовою клініко-діагностичною ознакою є рецидивуючі епізоди біліарного болю за відсутності органічних змін ЖМ чи проток, що поєд-

нуються зі зниженою фракцією його спорожнення, підтвердженою інструментальними методами дослідження [1, 2]. Патофізіологічною основою біліарної дисфункції вважають дисбаланс нейрогуморальної регуляції скоротливої активності та зміну властивостей жовчі, що призводить до порушення евакуаторної функції ЖМ та формування симптомокомплексу диспепсії, який суттєво знижує якість життя пацієнтів.

Незважаючи на розвиток діагностики, питання терапії залишаються відкритими. Фармакологічні підходи забезпечують лише часте полегшення симптомів, тоді як хірургічні втручання у таких пацієнтів не є виправданими [3]. Це підкреслює актуальність пошуку безпечних немедикаментозних стратегій лікування. Одним із перспективних напрямів є застосування мінеральних вод, які завдяки унікальному йонному складу здатні модулювати функціональний стан гепатобілярної системи.

Терапевтичні ефекти мінеральних вод значною мірою зумовлені вмістом макро- та мікроелементів: натрій і калій відіграють важливу роль у регуляції секреторно-осмотичних процесів у жовчоутворенні, кальцій бере участь у механізмах скорочення гладкої мускулатури, тоді як магній у поєднанні з сульфатами стимулює вивільнення холецистокініну та сприяє скороченню ЖМ [4, 5]. Мікроелементи, зокрема мідь та залізо, залучені до окисно-відновних процесів, а їх дисбаланс може бути асоційований з біліарними розладами.

Важливе значення має оцінка маркерів оксидативного стресу: малоновий діальдегід (МДА) є вторинним продуктом перекисного окиснення ліпідів, що відображає рівень пошкодження клітинних мембран. Його підвищення описане у пацієнтів із хронічними гепатобіліарними захворюваннями та пов'язане з персистуванням функціональних порушень ЖМ [6]. Водночас ультразвуковий феномен жовчного сладжу розглядається як ранній прояв біліарної дисфункції та фактор ризику подальшого утворення жовчних каменів [7]. Дослідження Richmond та співавт. (2021) показали, що наявність сладжу поєднується з гіпомоторними порушеннями ЖМ та підвищує ризик розвитку стійкої дисфункції [8].

Сучасні клінічні спостереження підтверджують, що мінеральні води здатні модулювати як клінічні симптоми, так і лабораторні показники. Dore та співавт. (2021) продемонстрували, що курс бікарбонатної мінеральної води знижував рівні γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази та білірубину [9]. Подібні результати отримали Mansouri та співавт. (2024), які виявили поліпшення кислотно-лужного балансу при регулярному вживанні натрій-бікарбонатної води [10]. Mennuni та співавт. (2014) повідомили, що застосування сульфатно-бікарбонатно-кальцієво-магнієвої води сприяло редукції диспептичних симптомів у пацієнтів із функціональними розладами біліарного тракту [11]. Narciso та співавт. (2022) узагальнили сучасні дані та підтвердили, що мінеральні води можуть мати як симптомомодифікуючий, так і метаболічний ефект [12].

Попри наявність окремих робіт щодо впливу європейських мінеральних вод на біліарну функцію [9, 11, 12],

дані залишаються фрагментарними, вибірки невеликі, а досліджень у пацієнтів із підтвердженою біліарною дисфункцією практично немає. Майже відсутні дослідження, які б одночасно оцінювали функціональні параметри та вміст мікро- та макроелементів у сироватці крові. Хоча відомо, що магній, кальцій та сульфати впливають на скоротливу функцію ЖМ, а МДА відображає ступінь оксидативного стресу [6], їх комплексний аналіз не проводився.

Пацієнти з біліарною дисфункцією часто потребують довготривалої терапії, тоді як фармакологічні засоби не завжди ефективні, а хірургічні втручання не показані [3]. В Україні є власні мінеральні води з унікальним складом, зокрема Aqua Миргород Detox, але їхній вплив на біліарну функцію вивчено недостатньо. Раннє виявлення та корекція біліарної дисфункції може знизити ризик розвитку жовчного сладжу та жовчнокам'яної хвороби [7, 8, 13]. Вивчення ефектів мінеральної води при біліарній дисфункції є науково й практично значущим. Воно дозволяє розширити уявлення про роль макро- та мікроелементів та оксидативного стресу у патогенезі біліарної дисфункції, а також створює підґрунтя для впровадження безпечних немедикаментозних стратегій у клінічну практику. Результати дослідження можуть мати важливе значення для профілактики ускладнень, включаючи утворення жовчного сладжу та каменів, а також сприяти інтеграції вітчизняних мінеральних вод у міжнародні стандарти бальнеотерапії.

Мета дослідження: оцінити вплив мінеральної води Aqua Миргород Detox на моторну функцію ЖМ та лабораторні показники сироватки крові, що характеризують мікро- та макроелементний баланс і рівень оксидативного стресу у пацієнтів із біліарною дисфункцією.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження проведено у 10 пацієнтів з біліарною дисфункцією, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», середній вік яких становив $(48,0 \pm 2,25)$ року, діагноз біліарної дисфункції встановлювався згідно з IV Римськими критеріями (2016). До даного дослідження були залучені лише пацієнти, які відповідали критеріям включення і не відповідали критеріям виключення.

Критерії включення до дослідження: вік хворого від 18 до 65 років; наявність біліарної дисфункції; згода хворого на участь у дослідженні. Критерії виключення: тяжкі ураження інших органів та систем; неможливість чи небажання виконувати протокол дослідження.

На рис. 1 показаний дизайн дослідження, пацієнти вживали мінеральну воду у кількості 200 мл тричі на добу протягом 7–8 діб.

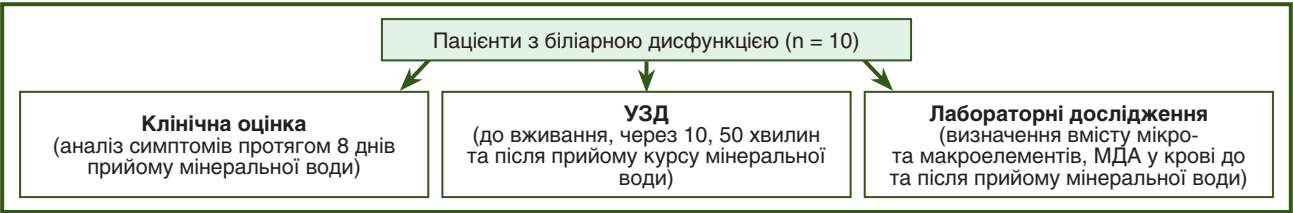


Рисунок 1 — Дизайн дослідження ефективності мінеральної води Aqua Миргород Detox у пацієнтів з біліарною дисфункцією

УЗД органів черевної порожнини у 2D-режимі проводилося за загальноприйнятою методикою на апараті Toshiba Xario (Japan). Стандартні дослідження виконували у режимі реального часу за стандартними умовами: зранку, натще, в горизонтальному положенні та на лівому/правому боці. Проводилось поліпозиційне дослідження із застосуванням лінійних та конвексних мультисистемних датчиків 3,5 і 12,0 МГц. При цьому визначались розміри органів (печінки, селезінки, підшлункової залози, ЖМ), їх контури, ехоструктура, ехогенність, наявність включень. Оцінювалися розміри ЖМ до вживання мінеральної води та через 10 і 50 хвилин після вживання води. Відповідно вираховувався відсоток скорочення ЖМ на 10 та 50 хвилинах, також оцінювався вміст ЖМ (гомогенний чи негомогенний), наявність складу до вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox та після завершення курсу.

Усім пацієнтам проводили забір венозної крові натще до та після прийому мінеральної води Aqua Миргород Detox. У сироватці крові визначали вміст макро- (кальцій, магній, натрій, калій) та мікроелементів (мідь, залізо), а також рівень продуктів реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), які відображають вміст вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів — МДА у крові. Визначення біохімічних показників проводилося за допомогою наборів реагентів згідно з інструкцією виробника.

Рівень натрію, калію та заліза у сироватці крові визначали на автоматичному біохімічному аналізаторі Cobas c311, використовуючи тест-системи швейцарського виробництва. Рівень загального кальцію у сироватці крові визначали за допомогою наборів реагентів фірми «Філісіт-Діагностика», м. Дніпро, REF № HP01, на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Stat Fax 4000.

Метод ґрунтується на реакції іонів кальцію в лужному середовищі з о-крезолфталейнкомплексом з утворенням забарвленого комплексу. Інтенсивність забарвлення комплексу фіолетового кольору пропорційна концентрації кальцію в дослідній пробі. Референтні величини у сироватці крові становили при діапазоні віку 18–60 років 2,15–2,50 ммоль/л.

Рівень магнію у сироватці крові (з ксилідиловим синім) визначали за допомогою набору реагентів фірми «Філісіт-Діагностика», м. Дніпро, № HP035,01, на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі Stat Fax 4000. Магній у зразку реагує з ксилідиловим синім у лужному середовищі, формуючи забарвлений комплекс. Інтенсивність забарвлення, що утворюється, вимірюють при довжині хвилі 520 (500–550) нм, пропорцій-

на концентрації магнію. Референтні величини у сироватці крові становили при діапазоні віку 18–60 років 0,66–1,07 ммоль/л. Концентрацію міді у сироватці крові визначали колориметричним методом за допомогою наборів реагентів фірми «МедБіоАльянс», м. Київ. Референтні величини у сироватці крові становили 13,4–23,4 мкмоль/л. Вміст МДА/ТБК-АП у сироватці крові визначали за інтенсивністю забарвлення триметилового комплексу, який утворюється в кислому середовищі при реагуванні ТБК-АП з 2-тіобарбітуровою кислотою. Оцінку біохімічних показників давали відповідно до визначення власних нормальних величин у відносно здорових осіб (n = 9).

Для оцінки мінерального балансу, крім визначення абсолютних концентрацій макро- та мікроелементів, було проведено розрахунок відносних коефіцієнтів. Визначали співвідношення Na/K як показник секреторно-осмотичних процесів, Ca/Mg як маркер антагоністичної взаємодії у регуляції скоротливої активності, Cu/Fe як індикатор балансу між мікроелементами, залученими до окисно-відновних реакцій, та МДА/Mg як інтегральний показник співвідношення між окисативним навантаженням і магнієвим захистом.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних принципів, визначених Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину та Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації щодо етичних засад проведення медичних досліджень за участю людини. Проведення роботи було схвалено комісією з медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Статистичний аналіз результатів проводили із використанням програмного забезпечення Statistica 6.1. Відповідність розподілу кількісних показників нормальному закону перевіряли за допомогою критерію Шапіро — Уїлка, а однорідність дисперсій — за тестом Левена. Для описової статистики використовували середнє арифметичне значення (M), стандартне відхилення (SD) та стандартну похибку середнього (m). Для оцінки різниці безперервних даних між групами застосовували t-критерій Стюдента, порівняння показників у динаміці (до та після лікування) виконували за допомогою парного критерію Вілкоксона. Різниця вважалася вірогідною при p < 0,05.

Результати

За результатами УЗД встановлено зміни моторної функції ЖМ після прийому мінеральної води Aqua Миргород Detox, узагальнені дані представлені у табл. 1.

Таблиця 1 — Скорочувальна функція жовчного міхура у хворих під час вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox

Групи	Об'єм ЖМ на початку дослідження	Об'єм ЖМ через 10 хв	Відсоток скорочення ЖМ через 10 хв	Об'єм ЖМ через 50 хв	Відсоток скорочення ЖМ через 50 хв
Загальна група (n = 10)	23,42 ± 2,68	18,84 ± 2,19	19,36 ± 2,47	12,87 ± 1,69	45,36 ± 3,02
Нормотонія (n = 8)	22,41 ± 2,86	17,46 ± 2,17	21,38 ± 2,27	11,40 ± 1,42	48,71 ± 2,13
Гіпотонія (n = 2)	27,47 ± 1,76	24,34 ± 1,35	11,30 ± 0,80	18,77 ± 1,34	31,95 ± 0,45

За отриманими результатами встановлено, що вже через 10 хвилин після прийому мінеральної води відзначалося скорочення ЖМ в середньому на $(19,36 \pm 2,47) \%$, через 50 хвилин показник скорочення досягав майже половини від початкового об'єму — $(45,36 \pm 3,02) \%$. При цьому більш виражене скорочення спостерігалось у пацієнтів із нормотонічним типом моторики, тоді як у пацієнтів із гіпотонічним варіантом реакція була менш інтенсивною, проте також демонструвала наявність функціональної відповіді.

Відповідно до даних УЗД після завершення прийому мінеральної води встановлено суттєві зміни ехоструктури вмісту ЖМ. До початку вживання мінеральної води у всіх пацієнтів (100,0 %) виявлена неоднорідність жовчі, а у 40,0 % хворих додатково реєструвався жовчний сладж. Після курсу терапії у всіх обстежених (100,0 %) ЖМ при УЗД характеризувався гомогенністю вмісту, що свідчить про позитивний вплив мінеральної води на структурні властивості жовчі (рис. 2).

Для оцінки ефективності мінеральної води Aqua Миргород Detox у пацієнтів з біліарною дисфункцією було проведено лабораторну оцінку показників мікроелементів, макроелементів та показника оксидативного стресу до та після курсу прийому.

У пацієнтів з біліарною дисфункцією до лікування відзначалося статистично значуще підвищення рівня калію у сироватці крові $(4,67 \pm 0,17)$ ммоль/л порівняно з контрольною групою $(3,26 \pm 0,49)$ ммоль/л; $p < 0,05$) (табл. 2).

Така тенденція може свідчити про зрушення у водно-електролітному балансі та компенсаторні механізми, пов'язані з функціональними порушеннями

ЖМ. Дослідження Na/K-балансу демонструють, що надлишкове споживання натрію і відносний дефіцит калію можуть сприяти порушенню скоротливої функції жовчних шляхів та підвищенню ризику жовчнокам'яної хвороби [14]. Водночас у нашому дослідженні співвідношення Na/K залишалося стабільним після курсу мінеральної води, що може свідчити про збережений механізм осмотичної регуляції.

Концентрація натрію у сироватці крові у пацієнтів із біліарною дисфункцією була підвищеною до лікування $(137,83 \pm 0,95)$ ммоль/л порівняно з контролем $(103,04 \pm 16,54)$ ммоль/л, але після прийому мінеральної води вірогідної динаміки не виявлено $(136,00 \pm 0,77)$ ммоль/л; $p = 0,194$). Це свідчить про відносну стабільність натрієвого гомеостазу, що відповідає даним, що натрій є ключовим компонентом секреторно-осмотичних процесів [3].

Рівень кальцію у пацієнтів із біліарною дисфункцією був помірно зниженим відносно контрольних показників $(1,95 \pm 0,08)$ ммоль/л проти $(1,72 \pm 0,26)$ ммоль/л, але після лікування істотних змін не зафіксовано $(1,93 \pm 0,07)$ ммоль/л; $p = 0,865$). Згідно з літературними даними кальцій розглядається як важливий регулятор скоротливості гладкої мускулатури ЖМ. Однак надлишкове накопичення іонів кальцію може бути фактором каменеутворення [5]. Збереження рівня кальцію в межах фізіологічних норм у нашому дослідженні свідчить про відсутність негативного впливу після прийому мінеральної води.

Особливий інтерес становить динаміка мікроелементів. Концентрація міді була вірогідно підвищеною у пацієнтів до лікування $(19,80 \pm 0,85)$ мкмоль/л порівняно з контролем $(13,59 \pm 2,17)$ мкмоль/л, проте

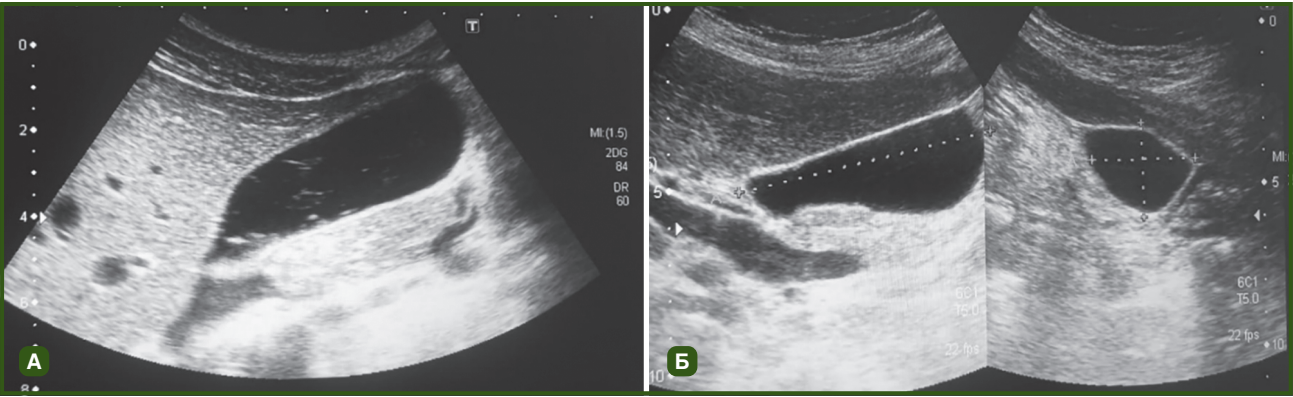


Рисунок 2 — УЗД пацієнтки з біліарною дисфункцією: А) до прийому мінеральної води Aqua Миргород Detox (помітний сладж у просвіті жовчного міхура); Б) після прийому (відсутній сладж, гомогенний вміст, зменшення розмірів жовчного міхура порівняно з вихідними розмірами)

Таблиця 2 — Вміст біохімічних показників сироватки крові у пацієнтів з біліарною дисфункцією до та після лікування мінеральною водою Aqua Миргород Detox ($M \pm m$)

Показник, ммоль/л	Контрольний показник (n = 9)	До лікування (n = 10)	Після лікування (n = 10)	Рівень статистичної значущості різниці показників до та після лікування, p
K	$3,26 \pm 0,49$	$4,67 \pm 0,17$	$4,58 \pm 0,19$	0,677
Na	$103,04 \pm 16,54$	$137,83 \pm 0,95$	$136,00 \pm 0,77$	0,194
Ca	$1,72 \pm 0,26$	$1,95 \pm 0,08$	$1,93 \pm 0,07$	0,865
Cu	$13,59 \pm 2,17$	$19,80 \pm 0,85$	$17,59 \pm 0,68$	0,004
Fe	$14,60 \pm 2,54$	$17,88 \pm 2,97$	$14,45 \pm 1,89$	0,137

після лікування знизилась до $(17,59 \pm 0,68)$ мкмоль/л, $p = 0,004$. Відомо, що надлишок міді може посилювати процеси вільнорадикального окиснення, виступаючи прооксидантом [15]. Таким чином, часткова нормалізація рівня міді на фоні прийому мінеральної води може розглядатися як позитивний ефект.

Концентрація заліза у сироватці крові до лікування була вищою за контроль $((17,88 \pm 2,97)$ проти $(14,60 \pm 2,54)$ ммоль/л), проте після лікування спостерігалася тенденція до її зниження $((14,45 \pm 1,89)$ ммоль/л; $p = 0,137$). Надлишкове накопичення заліза здатне каталізувати утворення вільних радикалів через реакції Фентона, що підсилює оксидативний стрес у тканинах печінки та ЖМ. Зменшення рівня заліза у нашому дослідженні узгоджується з антиоксидантним потенціалом мінеральних вод, описаним у сучасних роботах [16, 17].

У пацієнтів із біліарною дисфункцією до початку лікування концентрація магнію у сироватці крові перебувала на рівні $(0,77 \pm 0,04)$ ммоль/л, що відповідало нижній межі фізіологічних значень (рис. 3).

Після курсу вживання мінеральної води спостерігалось статистично значуще зростання магнію до $(0,87 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p = 0,017$). Така динаміка свідчить про здатність досліджуваної мінеральної води збагачувати організм магнієм і відновлювати його гомеостаз. Оскільки магній є антагоністом кальцію та чинником, який регулює скоротливу активність гладкої мускулатури жовчних шляхів, його нормальний вміст в організмі або підвищення може бути пов'язано з поліпшенням моторної функції ЖМ. Крім того, літературні дані вказують, що адекватний рівень магнію асоційований зі зниженням ризику утворення жовчних каменів і менш вираженим оксидативним стресом [4, 5, 18], що узгоджується з отриманими нами результатами.

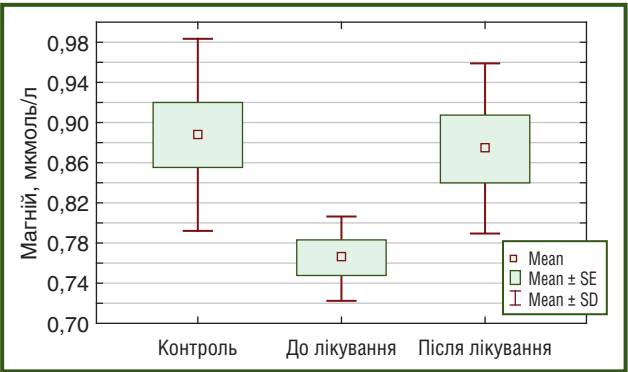


Рисунок 3 — Рівень магнію у сироватці крові пацієнтів із біліарною дисфункцією до та після прийому мінеральної води Aqua Миргород Detox

У пацієнтів із біліарною дисфункцією рівень МДА у крові був вірогідно підвищеним порівняно з контрольною групою $((6,63 \pm 0,60)$ мкмоль/л проти $(2,43 \pm 0,38)$ мкмоль/л; $p < 0,05$) (рис. 4).

Після курсу вживання мінеральної води концентрація МДА у крові знизилась до $(4,18 \pm 0,30)$ мкмоль/л ($p = 0,018$), що відображає зменшення оксидативного стресу у даної категорії пацієнтів. Хоча рівень МДА залишався вищим за контрольні значення, зафіксована тенденція вказує на антиоксидантний ефект мінеральної води Aqua Миргород Detox.

За результатами порівняння вмісту окремих макро- та мікроелементів у сироватці крові пацієнтів (табл. 2) не було встановлено статистично значущих змін після курсу прийому мінеральної води, окрім міді, тому було проведено розрахунок інтегральних коефіцієнтів, які показали суттєві вірогідні відмінності. Аналіз співвідношень дозволив більш чутливо оцінити зрушення в мінеральному балансі та їх зв'язок з оксидативними процесами. Обчислення відносних показників може відображати закономірності, які залишаються непомітними при ізолюваному аналізі концентрацій окремих показників.

Аналіз співвідношень макро- та мікроелементів у сироватці крові показав, що після курсу вживання мінеральної води відбулося статистичне зниження коефіцієнта Ca/Mg (з $(2,53 \pm 0,13)$ до $(2,21 \pm 0,09)$; $p = 0,039$) (табл. 3).

Цей показник відображає антагоністичну взаємодію кальцію та магнію у регуляції скоротливості гладкої мускулатури жовчних шляхів.

На особливу увагу заслуговує динаміка співвідношення МДА/Mg, яке суттєво знизилось з $(8,61 \pm 0,90)$ до $(4,80 \pm 0,37)$, $p = 0,018$. Це може розглядатися як інтегральний маркер зменшення оксидативного наванта-

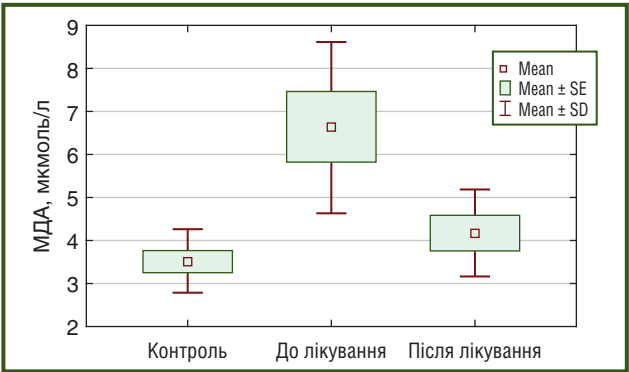


Рисунок 4 — Вміст МДА у крові пацієнтів із біліарною дисфункцією до та після прийому мінеральної води Aqua Миргород Detox

Таблиця 3 — Співвідношення макро- та мікроелементів у сироватці крові до та після лікування пацієнтів з біліарною дисфункцією ($M \pm m$)

Показник	Контрольний показник (n = 9)	До лікування (n = 10)	Після лікування (n = 10)	Рівень статистичної значущості різниці показників до та після лікування, p
Na/K	31,61 ± 5,34	29,51 ± 0,21	29,69 ± 0,25	0,764
Ca/Mg	2,31 ± 0,46	2,53 ± 0,13	2,21 ± 0,09	0,039
Cu/Fe	0,93 ± 0,20	1,11 ± 0,22	1,24 ± 0,16	0,341
МДА/Mg	3,28 ± 0,68	8,61 ± 0,90	4,80 ± 0,37	0,018

ження щодо магнієвого захисту. Попередні дослідження підтвердили, що гіпомagneмія поєднується з підвищеним рівнем МДА у крові та зниженням активності антиоксидантних ферментів [17, 19]. Негативна кореляція між концентрацією магнію та рівнями МДА була також описана у пацієнтів з діабетичною патологією, що свідчить про універсальний характер цього механізму [20]. Зафіксоване у нашому дослідженні зменшення співвідношення МДА/Mg відображає підвищення антиоксидантного потенціалу сироватки крові після прийому мінеральної води.

Коефіцієнт Cu/Fe, навпаки, продемонстрував зростання після лікування з $(1,11 \pm 0,22)$ до $(1,24 \pm 0,16)$; $p = 0,341$. Відомо, що мідь і залізо беруть участь у процесах окисно-відновного обміну, а їх дисбаланс може посилювати утворення вільних радикалів через Фентон-подібні реакції [15]. Тому підвищення співвідношення Cu/Fe може розглядатися як відображення перехідних змін у мікроелементному балансі, що потребує подальшого вивчення при більших вибірках.

Співвідношення Na/K істотно не змінилося (з $(29,51 \pm 0,21)$ до $(29,69 \pm 0,25)$; $p = 0,764$), що вказує на стабільність електролітного гомеостазу на фоні застосування мінеральної води у пацієнтів з біліарною дисфункцією. Оскільки співвідношення Na/K є інтегральним показником секреторно-осмотичних процесів [21], відсутність його динаміки може свідчити про збереження базового механізму регуляції водно-сольового балансу у пацієнтів із біліарною дисфункцією. Отже, результати комплексного аналізу співвідношень макро- та мікроелементів підкреслюють ключову роль магнію у модифікації функціонального стану біліарної системи та редукції оксидативного стресу, тоді як інші показники потребують подальшого вивчення за участі більшої кількості пацієнтів.

Обговорення

Результати дослідження продемонстрували, що мінеральна вода Aqua Миргород Detox виражено впливає на функціональний стан ЖМ у пацієнтів з біліарною дисфункцією. Вже в ранні терміни після прийому спостерігалось поступове скорочення ЖМ, яке досягало майже половини від початкового об'єму на 50 хвилині. Важливою клінічною знахідкою стало те, що реакція зберігалася навіть у пацієнтів із гіпотонічним типом моторики, що свідчить про універсальний холекінетичний ефект мінеральної води. Нормалізація ехоструктури жовчі, яка після лікування стала гомогенною у всіх пацієнтів, додатково підтверджує зменшення застійних явищ і поліпшення її реологічних властивостей, що має значення для профілактики холелітіазу [22].

Біохімічні показники виявили менш очевидні, але не менш важливі зміни. Абсолютні концентрації більшості макро- та мікроелементів залишалися в межах фізіологічних коливань, проте аналіз відносних співвідношень дозволив виявити суттєві закономірності. Зниження співвідношення Ca/Mg свідчить про відносне посилення магнієвого впливу, що має патофізіологічне значення при регуляції скоротливої активності гладкої мускулатури жовчних шляхів [5]. Одночасне підвищення рівня магнію та зменшення співвідношення МДА/Mg

відображає зниження інтенсивності ліпопероксидації та підтверджує антиоксидантну дію бальнеотерапії [6].

Тенденція до зниження концентрацій міді та заліза після лікування узгоджується з даними про їх роль у генерації активних форм кисню через Фентон-подібні реакції [16]. Водночас підвищення співвідношення Cu/Fe може свідчити про адаптивні коливання мікроелементного обміну та потребує подальшого дослідження у більших вибірках. Таким чином, отримані результати вказують на взаємозв'язок між функціональними змінами ЖМ та модифікацією мікро- та макроелементного оксидативного профілю сироватки крові.

Отримана узгодженість між ультразвуковими та лабораторними показниками дозволяє розглядати Aqua Миргород Detox як немедикаментозний засіб комплексної дії, що одночасно впливає на моторику ЖМ, якість жовчі та біохімічні механізми, пов'язані з оксидативним стресом. Перспективою подальших досліджень може бути вивчення вмісту цинку/селену та ферментів-антиоксидантів, а також зв'язків між відсотком спорожнення ЖК та інтегральними коефіцієнтами (Ca/Mg, MDA/Mg) у багатofакторних регресійних моделях. Це дозволить кількісно точніше оцінити внесок кожного компонента у варіабельність УЗД-показників і обґрунтувати персоналізовані підходи до бальнеотерапії при біліарній дисфункції.

Висновки

1. Разовий прийом мінеральної води Aqua Миргород Detox спричиняє скорочення ЖМ: через 10 хвилин на $(19,36 \pm 2,47) \%$, через 50 хвилин — майже удвічі, на $(45,36 \pm 3,02) \%$ від початкового об'єму, що свідчить про її виражений холекінетичний ефект.

2. Прийом мінеральної води Aqua Миргород Detox сприяв нормалізації ехоструктури жовчі: після лікування у 100 % пацієнтів виявлено гомогенний вміст ЖМ, тоді як до лікування у всіх спостерігався неоднорідний вміст жовчі, а у 40 % — жовчний сладж.

3. Біохімічний аналіз показав тенденцію до нормалізації мінерального балансу, зокрема зниження рівня міді та заліза, а також вірогідне підвищення концентрації магнію, що може бути пов'язано з поліпшенням моторної функції ЖМ.

4. Вживання мінеральної води зумовило зниження рівня МДА у крові ($p = 0,018$), що відображає зменшення інтенсивності процесів ліпопероксидації та підтверджує антиоксидантний ефект мінеральної води.

5. Розрахунок інтегральних коефіцієнтів (Ca/Mg, MDA/Mg, Cu/Fe, Na/K) дозволив виявити більш чутливі зміни, які не були очевидними при ізольованому аналізі окремих показників, що підкреслює значущість комплексного підходу до оцінки ефективності мінеральних вод.

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Будзак І.Я. — аналіз та обговорення отриманих даних; Бочаров Г.І., Горбунцова В.І. — клінічний відбір та ведення хворих; Кленіна І.А. — виконання та аналіз біохімічних досліджень, оформлення

статті; Тітова М.В. — виконання інструментальних досліджень; Петішко О.П. — створення електронної бази даних, статистична обробка матеріалу.

Список літератури

1. Presti M.E., Elwing J.E., Sayuk G.S. Gallbladder Dyskinesia. *Southern medical journal*. 2022. Vol. 115(11). P. 838–841. <https://doi.org/10.14423/SMJ.00000000000014662>.
2. Tseng J., Chen Y., McDonald C. Biliary Dyskinesia and Hyperkinesia. *The Surgical clinics of North America*. 2024. Vol. 104(6). P. 1191–1201. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.04.0073>.
3. Xu K.J., et al. Functional gallbladder disorder: Interim analysis of a prospective cohort study. *American journal of surgery*. 2024. Vol. 229. P. 129–132. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.12.010>.
4. Du W., et al. Association between dietary magnesium intake and gallstones: the mediating role of atherogenic index of plasma. *Lipids in health and disease*. 2024. Vol. 23(1). P. 82. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02074-4>.
5. Tong K., et al. The roles of metal ions in gallstones formation. *Asian journal of surgery*. 2024. P. S1015–9584(24)01152–7. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.05.243>.
6. Szczeni A., et al. Is Balneotherapy Protective Against Oxidative Stress? A Pilot Study. In vivo (Athens, Greece). 2023. Vol. 37(2). P. 858–861. <https://doi.org/10.21873/in vivo.13153>.
7. Richmond B.K., Walker A. Biliary Dyskinesia: Current Perspectives and Future Directions. *The American surgeon*. 2021. Vol. 87(6). P. 954–960. <https://doi.org/10.1177/00031348209716178>.
8. Abu Hijleh A., Khalid F., Abdalbari K., Yousaf S. Biliary Hyperkinesia: An Overlooked Cause of Right Upper Quadrant Pain. *Cureus*. 2025. Vol. 17(4). P. e81875. <https://doi.org/10.7759/cureus.81875>.
9. Dore M.P., et al. Health properties of the Italian San Martino® mineral-rich water: A self-controlled pilot study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 137. P. 111369. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111369>.
10. Mansouri K., et al. Acid-Base Balance in Healthy Adults: Beneficial Effects of Bicarbonate and Sodium-Rich Mineral Water in a Randomized Controlled Trial: The BicarboWater Study. *Journal of nutrition and metabolism*. 2024. P. 3905500. <https://doi.org/10.1155/2024/3905500>.
11. Mennuni G., et al. The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water in functional disorders of the biliary tract. *Clinica Terapeutica*. 2014. Vol. 165(5). P. e346–e352. <https://doi.org/10.7417/CT.2014.1761>.
12. Narciso L., et al. Natural Mineral Waters and Metabolic Syndrome: Insights From Obese Male and Female C57BL/6 Mice on Caloric Restriction. *Frontiers in nutrition*. 2022. Vol. 9. P. 886078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886078>.
13. Ohtsuka H., Unno M. Biliary Tract Functions and Impairment. In: Makuuchi, M., et al. *The IASGO Textbook of Multi-Disciplinary Management of Hepato-Pancreato-Biliary Diseases*. Springer, Singapore. 2022. https://doi.org/10.1007/978-981-19-0063-1_6.
14. Yang S., Jiao N., Wang J., Zhang T. Association between dietary potassium intake and the prevalence of gallstones in American adults: an assessment of data from the national health and nutrition examination survey. *BMC gastroenterology*. 2025. Vol. 25(1). P. 197. <https://doi.org/10.1186/s12876-025-03744-y>.
15. Yang Y., et al. Copper homeostasis and cuproptosis in health and disease. *MedComm*. 2024. Vol. 5(10). P. e724. <https://doi.org/10.1002/mco2.724>.
16. Allameh A., et al. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12(9). P. 1653. <https://doi.org/10.3390/antiox12091653>.
17. Munteanu C., et al. Biological Evaluation of Balneotherapeutic Mud and Sulfurous Mineral Waters: Insights from In Vivo and In Vitro Studies. *Balneo and PRM Research Journal*. 2024. Vol. 15(2). P. 702.
18. Aletaha N., Hamid H., Alipour A., Ketabi Moghadam P. Magnesium Sulfate for Prevention of Post-ERCP-Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Iranian medicine*. 2022. Vol. 25(3). P. 148–154. <https://doi.org/10.34172/aim.2022.25>.
19. Tyczyńska M., et al. Supplementation of Micro- and Macronutrients-A Role of Nutritional Status in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences*. 2024. Vol. 25(9). P. 4916. <https://doi.org/10.3390/ijms25094916>.
20. Alsheikh R., et al. Association of serum magnesium and calcium with metabolic syndrome: a cross-sectional study from the Qatar-biobank. *Nutrition & metabolism*. 2025. Vol. 22(1). P. 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00892-y>.
21. Kettritz R., Loffing J. Potassium homeostasis — Physiology and pharmacology in a clinical context. *Pharmacology & therapeutics*. 2023. Vol. 249. P. 108489. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108489>.
22. Wen S.H., Tang X., Tang T., Ye Z.R. Association between serum iron and gallstones in US adults: a cross-sectional study. *BMC nutrition*. 2024. Vol. 10(1). P. 136. <https://doi.org/10.1186/s40795-024-00947-6>.

Отримано/Received 06.08.2025

Рецензовано/Revised 17.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2025 ■

Information about authors

Yurii Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Hennadii Bocharov, Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: genadoctor.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6989-7181>

Ihor Budzak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

Maryna Titova, PhD in Medicine, Sonologist, Research Fellow, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: titovamarichka@gmail.com; phone: +380 (97) 363-80-66; <https://orcid.org/0000-0001-5182-2635>

Viktoriia Horbuntsova, Head of the Consultative Polyclinic, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1931-7599>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept and design of research; I.Ya. Budzak — analysis and discussion of data; H.I. Bocharov, V.I. Gorbuntsova — clinical selection of patients; I.A. Klenina — performance and analysis of biochemical studies, preparation of articles; M.V. Titova — performance of instrumental studies; O.P. Petishko — statistical processing of material, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, I.A. Klenina¹, H.I. Bocharov¹, I.Ya. Budzak², M.V. Titova¹, V.I. Horbuntsova¹, O.P. Petishko¹

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The effect of Aqua Myrgorod Detox mineral water on the gallbladder motility and biochemical parameters of blood serum in patients with biliary dysfunction

Abstract. Background. Functional biliary dysfunction is a common disorder of gallbladder motility and significantly reduces the quality of life of patients. Current therapeutic strategies remain limited, which emphasizes the need to find safe non-drug approaches. One of the promising areas is the use of mineral waters that can influence gallbladder motility, mineral balance, and oxidative stress processes. The aim is to evaluate the effect of Aqua Myrgorod Detox mineral water on gallbladder motility and serum biochemical parameters in patients with biliary dysfunction. **Materials and methods.** The study included 10 patients with biliary dysfunction (mean age was (48.0 ± 2.25) years). For 7–8 days, they received Aqua Myrgorod Detox mineral water in a dose of 200 ml three times a day. Before and after the course, a clinical examination, gallbladder ultrasound with determination of the volume and contractile function, as well as laboratory analysis of macro- (Ca, Mg, Na, K) and microelements (Cu, Fe) and lipid peroxidation products were performed. In addition, integral coefficients (Na/K, Ca/Mg, Cu/Fe, MDA/Mg) were calculated. **Results.** It was found that 10 mi-

nutes after taking mineral water, the gallbladder contraction was (19.36 ± 2.47) %, and after 50 minutes — (45.36 ± 3.02) %. After the course of therapy, all patients had bile homogenization and the disappearance of sludge. Biochemical indicators showed an increase in magnesium levels from (0.77 ± 0.04) to (0.87 ± 0.03) mmol/l, $p = 0.017$, a decrease in copper concentration from (19.80 ± 0.85) to (17.59 ± 0.68) $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.004$, and a decrease in malondialdehyde levels from (6.63 ± 0.60) to (4.18 ± 0.30) $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.018$. Correlation analysis revealed a significant decrease in the Ca/Mg ($p = 0.039$) and MDA/Mg ratio ($p = 0.018$), reflecting an increase in antioxidant potential. **Conclusions.** Aqua Myrgorod Detox mineral water has a pronounced cholekinetic effect, helps normalize bile echostructure, improves magnesium balance and reduces the severity of oxidative stress. A comprehensive analysis of biochemical indicators confirms the feasibility of its use as a non-drug approach in the treatment of patients with biliary dysfunction.

Keywords: biliary dysfunction; mineral water; gallbladder; magnesium; malondialdehyde; oxidative stress

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Шість поколінь роду Крендовських

Резюме. У статті надано інформацію про лікаря Миколу Крендовського (1850–?). Він здобув медичний фах у Харкові, але його професійна діяльність пов'язана переважно з Катеринославщиною — Дніпропетровщиною. Його батько, Євграф Крендовський, був талановитим художником — жанровим портретистом. Брат лікаря, Михайло, став відомим ученим-біологом, досліджував Присамарські ліси, острови гирла Дніпра. У статті значна увага приділяється професійній діяльності племінника лікаря — Петра Крендовського, який став кваліфікованим інженером на залізниці. Описана трагічна доля його багатодітної родини під час сталінських репресій. Надано спогади письменниці Галини Анненкової про родину Крендовських. Йдеться про складну долю шести поколінь роду Крендовських, серед яких були представники різних професій, насамперед лікар Микола Євграфович.

Ключові слова: лікар Микола Крендовський; родина Крендовських: Євграф, Михайло і Петро; письменниця Галина Анненкова; залізниця; Катеринославщина — Дніпропетровщина

У 1889 році директором Новомосковського дитячого притулку працював лікар Микола Євграфович Крендовський. Він походив з дуже талановитої полтавської родини: батько Євграф — художник школи Венеціанова, брат-науковець Михайло видавав книжки у Харкові, а племінник Петро фактично стояв на чолі Катерининської залізниці та став жертвою сталінських репресій. Про представників цієї обдарованої родини розповідаємо в цьому нарисі.

Євграф Крендовський — батько лікаря

Художник Євграф Крендовський народився 1810 року в місті Кременчуці Полтавської губернії, в сім'ї оберофіцера. У тодішній російській армії оберофіцер — це офіцерський чин від прапорщика (або корнета — у кавалерії, хорунжого — у козачих військах) до капітана (або до ротмістра чи осавула).

Замолоду Євграф Крендовський скінчив Арзамаську художню школу академіка О.В. Ступіна. З 1830 по 1835 рік під керівництвом славетного живописця Олексія Венеціанова навчався в Санкт-Петербурзькій академії мистецтв, яку відвідував як однорічний учень.



Автопортрет. Художник Євграф Крендовський



Діти. Художник Євграф Крендовський

У перший рік навчання подав на виставку дві свої роботи: «Водоскат на дачі графа Безбородька» і «Середина руїни».

По закінченні академії мешкав у Санкт-Петербурзі. У 1835 році через домашні обставини залишив північну столицю й поїхав до Кременчука, де з великим успіхом зайнявся портретним живописом у мініатюрі. У 1839 році юнак влаштувався приватним учителем малювання в маєток Мануйлівка Кременчуцького повіту Полтавської губернії (нині — Козельщинського району), який належав подружжю Олександра Олександровича і Варвари Михайлівни Остроградських.

У 1860 роках Євграф Крендовський з родиною повернувся до Кременчука, де відкрив власну приватну художню школу. У 1839 р. надіслав до Академії мистецтв дві картини з проханням присвоїти йому звання вільного художника, що й було задоволено [1].

Про подальшу долю митця в офіційних джерелах, на жаль, нічого не згадується. Тривалий час припускали, що Євграф Федорович помер у 1850 роках, бо останньою його роботою вважався акварельний «Автопортрет» 1853 року, який зберігається у Державній Третьяковській галереї в Москві. За іншою версією, останні роки життя митець провів у маєтку свого брата Хрисанфа — у селі Ізмайлове Арзамаського повіту (нині Шатківського району) Нижегородської губернії й був похований у склепі Ізмайловської церкви Казанської ікони Божої Матері в 1870 роках.

У сучасних дослідженнях домінує думка, що останні роки свого життя художник провів усе-таки в

Україні — у селі Мануйлівка на Полтавщині, де й був похований разом із дружиною в сімейному склепі (імовірно, в 1870 роках).

Що стосується долі творчої спадщини Євграфа Федоровича Крендовського, то сьогодні експонується не більше двох десятків його робіт. Частина їх зберігається в запасниках, деякі — у приватних колекціях, а решта полотен безслідно зникла. Роботи митця є в картинних галереях Києва, Миколаєва, Москви, Санкт-Петербурга, Таганрога, Пскова, Новокузнецька.

Лікар Микола Крендовський

Син художника, Микола Євграфович, народився в 1850 році. У 1875 р. у Харкові здобув фах лікаря й опинився на Катеринославщині. 1883 року працював по лінії МВС. Потім доля закинула його до Новомосковська. У 1889 році працював директором Новомосковського дитячого притулку; у 1890 році — помічником губернського лікарського інспектора в Катеринославі. Є цікава інформація, що Микола Крендовський 1889 року перебував і в Катеринославі, і в Новомосковську.

У «Пам'ятній книжці й адрес-календарі Катеринославської губернії на 1889 рік» є такі дані про Миколу Євграфовича: «коллежский советник, инспектор врачебного отделения Екатеринославской губернии». У 1893—1894 роках він працював помічником губернського лікарського інспектора Василя Васильовича Липського, у 1897 — Йосипа Мойсейовича Попова. Перебував медик на цій посаді й у 1902, а в 1908 році у списках лікарів його прізвище вже не значиться.

Ми не знаємо про всіх дітей статського радника Миколи Євграфовича, але в метричних книгах нам зустрілося ім'я його доньки Лариси. Вона була хрещеною матір'ю Бориса Пігулевського, який народився 6 березня 1897 року і хрещений 23 березня в Преображенському соборі. Батьки хрещеного: титулярний радник Сергій Львович Пігулевський (1864—1943) і його дружина Софія Олександрівна [2]. Батько Сергія Львовича, Лев Леонтіювич, був городовим лікарем у місті Перекопі Таврійської губернії. Можливо, лікарі Крендовські та Пігулевські мали дружні стосунки, тому товаришували їхні діти.

Михайло Крендовський — брат лікаря

Брат лікаря Миколи Крендовського, Михайло Євграфович, навчався у Харківському університеті. Бувши студентом, у 1877 році досліджував водяних кліщів (лат. Hydrachnidia). У 1880 році видав у друкарні Харківського університету монографію «Описание окаменелых деревьев, собранных преимущественно на юге России». Причому дослідник обходив і наші присамарські ліси. У своїй розвідці «Исследование Днепровской дельты» (1881) описав рукави й острови гирла Дніпра. Дослідник дійшов висновку: дельта Дніпра безперервно збільшувалася. Науковець досліджував Бузький, Дніпровський та інші лимани, його розвідка про це побачила світ 1884 року. Нижче розповімо про його талановитого сина Петра.

Петро Крендовський (племінник лікаря)

Петро Михайлович Крендовський народився у 1882 році в родинному гнізді Мануйлівка на Полтавщині, тепер це Верхня Мануйлівка Козельщинського району. Місцина розташована в мальовничому старому руслі річки Псла. Село відоме тим, що тут у середині 1890 років учитель місцевої школи Віталій Самійленко заснував драматичний гурток. І хоча Петро Крендовський у 1890 роках виїхав до Катеринослава для навчання в місцевій гімназії, він не міг не бувати на виставах у рідному селі.

Цікаво, що один із корифеїв української сцени Іван Карпенко-Карий у 1898 році спеціально приїздив до Мануйлівки, аби переглянути вистави аматорів та побачити гру талановитого селянина Якова Бородіна. На сцені місцевого театру ставили переважно українську класику. Театр проіснував до 1907 року і був закритий під час революційних подій 1905–1907 років за розпорядженням поліції.

Чому Петро Крендовський залишив рідну Мануйлівку й навчався саме в Катеринославі? Висловимо здогад, що він приїхав до свого родича, який мешкав тут, до дядька Миколи (брата свого батька). У нього й міг жити юний Петро, поки 1899 року не скінчив гімназію і не подався до Петербурга.

У 1905 році Петро Крендовський завершує навчання в Петербурзькому інституті інженерів шляхів сполучення. Того ж року одружується з корінною петербурженкою, професорською дочкою Лідією Миколаївною. Дістає призначення на Катерининську залізницю. Вісім років Крендовський працював на невеликих станціях і зарекомендував себе якнайкраще. У 1913 році з периферії його перевели на роботу до Катеринослава — в управління залізниці [3].

Не було, мабуть, у 1920 роках на нашій залізниці людини більш відомої та авторитетної, ніж член правління магістралі з технічної частини Петро Крендовський. У ті часи на залізницю направляли працювати партійних функціонерів. А втім, більшість із них не мала технічної освіти. Тому й залучили до роботи лояльного щодо радянської влади П.М. Крендовського.

Петро Крендовський пишався своєю роботою на залізниці. Любов до транспорту передав і своїм дітям. Для них він став будувати дачний будинок у селищі Катерининське (нині житловий масив Ігрень). Ще в 1908 році у тодішньому Новомосковському повіті виникло товариство благоустрою селища Катерининське. Залізниця придбала чималий шмат землі у землевласника Жирова в районі станції Ігрень (понад залізницею). Залізничники, які там придбали земельні ділянки, почали споруджувати собі капітальні будинки, а деякі (як Крендовські) мали тут просто дачі, куди на все літо родина виїжджала на відпочинок.

Стара Ігрень (від татарського «огрень», що означає «прокляте, потайне місце») знаходилася на однойменному півострові. Саме там у 1660 році загін запорожців на чолі з Іваном Сірком вщент розбив кримських татар з награваним добром і полоненими (здебільшого українськими дівчатами). Нову Ігрень заснували біля



Інженер Петро Крендовський
(племінник лікаря)

залізничної станції в кінці XIX століття. Статус містечка отримала в 1959, а до складу Дніпропетровська увійшла в 1977 році.

У Петра Крендовського було дві пристрасті — робота і родина. У подружжя зростало семеро дітей. Вечорами голова родини катав дітлахів на човні Дніпром і Самарою. А ще співав їм українських пісень, бо сам родом був зі співучої Полтавщини.

Як згадувала донька Петра Михайловича, Ксенія Петрівна (1915 р.н.), із якою одному з авторів цієї статті журналісту Миколі Чабану пощастило поспілкуватися, «батько майже щодня їздив на дачу, як він висловлювався, «на побачення з донькою Ксенею». І невдовзі залізничники, які мешкали в селищі Катерининське,



Ігрень. Будинок Петра Крендовського



Станція Ксенівка у житловому масиві Ігрень.
Сучасне фото

стали говорити: «Ксеніна зупинка». Згодом безіменну станцію узаконили офіційно — відтак платформа стала йменуватися Ксенівкою (адміністративно підпорядкована станції Ігрень) [4].

Наприкінці 1920 рр. більшовики розпочали війну зі старими фахівцями. Країною гучно прокотилася «Шахтинська справа». У 1929 році забрали й Петра Крендовського (справа П-25929, СБУ по Дніпропетровській області).

Добре знала родину Крендовських письменниця Галина Володимирівна Анненкова — автор книги «Улиця мого дитства» (2007) [5]. Вона мешкала на вулиці Філософській, 58, а Крендовські — в будинку номер 44. Галина пригадувала, як маленькою дівчинкою була на новорічному дитячому святі в родині Крендовських. Ніщо не віщувало біди, але невдовзі настали трагічні часи. Маючи добру пам'ять, майбутня письменниця колоритно описала у своїй книзі арешт і загибель Петра Михайловича. «Летом 1929 года ночью в дом Крендовских из НКВД пришли. Его арестовали, а из дома вывезли все. Большие картины вырезали. А рамы на мостовую выбросили. Туда же сбросили всю мягкую мебель, порезанную бритвой. Жуткая картина была. Я видела девочкой это. И в памяти осталось все».

Після вироку Крендовського етапували Філософською вулицею. Галина Анненкова згадувала: «По етапу его нашей улицей повели. Все жители вышли его проводить. Плакали, кричали: «Мы верим Вам! Разберутся там, Вы не виноваты ни в чем». Життя талановитого інженера обірвалося трагічно: 23 листопада 1929 року колегією ДПУ як «ворога народу» його звинуватили у шкідництві та згодом розстріляли. Родині про це не сказали, й вони передавали регулярно харчові пакуночки арештованій рідній людині.

Тяжкі поневіряння випали на долю багатодітної сім'ї Крендовських. Дітей звали Людмила (1906 р.), Михайло (1907 р.), Галина (1909 р.), Євген (1912 р.), Кирило (1914 р.), Ксенія (1915 р.) і Тетяна (1919 р.). Родину викинули з їхнього міського будинку, що стало для них великим ударом. Довелося з квартири, яку винаймали в місті, перебратися до приміського селища. Тут донька Ксенія пішла до сьомого класу, а після школи стала



Родина Петра Крендовського. Син Кирило
(верхній ряд у центрі), дочка Ксенія (нижній ряд
ліворуч) і Галина (праворуч). 1956 рік

мріяти про вищий навчальний заклад. Та дорога туди виявилася для неї, доньки «ворога народу», закритою. Дівчина вступила до педтехнікуму. Діставши спеціальну освіту, працювала вихователем дитячого садка. Мешкала в Ігрені, на вулиці Івана Гвая, названій на честь одного з конструкторів відомої «Катюші», котрий був родом звідти [6].

Ксенія Петрівна розповіла і про долю своєї матері — дружини Петра Крендовського. «Після гімназії мама скінчила в Петербурзі фельдшерські курси, але повністю присвятила себе родині. Її батько був професором. Коли вони одружились, уся обстановка в домі була мамина. Коли ж тата заарештували, під'їхала машина, й у нас забрали все: картини, ліжка, столи, стільці... Мама все ходила до НКВС, питала, що з татом, їй щось туманно відповідали. До останнього жеврїла надія: а може, живий? Мама не набагато пережила його, померла в 1940 р. Була інтелігентною людиною, знала п'ять іноземних мов, зворушливо опікувалася дітьми».

Ксенія вийшла заміж на Івана Зіброва — слюсаря-інструментальника вагоноремонтного заводу. У подружжя народилося двоє дітей: син (став військовослужбовцем) і дочка (після інституту працювала на радіозаводі). Ксенія пишалася своїми батьками, тому лишилася Крендовською у шлюбі.



Платформа «193-й кілометр» (Кирилівка)
у лівобережній частині міста Дніпра

Від Ксенії Петрівни влітку 2000 року журналіст Микола Чабан довідався і про таке: «Мій брат Кирило, учасник війни, продовжив родинну традицію: працював машиністом на залізниці. До речі, на його честь платформу «193-й кілометр» назвали Кирилівкою».

Лише через 63 роки, 18 лютого 1992 року, карну справу Петра Крендовського переглянули. За відсутністю складу злочину його посмертно реабілітували. Шляхом батька пішли його сини й онуки. Вони працювали машиністами на залізниці. Поряд з будинком Ксенії Петрівни на вулиці Гвая — садиба її племінника, Олександра Кириловича Крендовського, представника відомої династії у третьому поколінні. Скінчивши технікум залізничного транспорту, Олександр працював спочатку машиністом на станції Нижньодніпровськ-Вузол, потім начальником експериментального цеху на радіозаводі, кілька років водив експреси Дніпропетровського метрополітену і знову повернувся на залізницю, продовжуючи давню сімейну традицію. Його дочка Аліна свого часу працювала разом з батьком у метро [7].

Такими виявилися непрості людські долі шести поколінь роду Крендовських. Серед них є представники різних професій, насамперед лікар Микола Євграфович.

Список літератури

1. Бояренцев С.М., Тарасов В.А., Кириченко Н.С. та ін. Художник Е.Ф. Крендовский. Известное о неизвестном. Полтава: ООО «Асми», 2018.
2. ДАДО, ф. 93, оп. 3, од. зберігання 436, арк. 15 — зворотний 16.



Ксенія (дочка Петра Крендовського) з племінником Олександром



Олександр Крендовський. 2000 рік

3. Богомаз М. Кредо инженера. Приднепровская магистраль. 1996, 15 июня.
4. Чабан М. Ксения живет на Ксенівці і зараз. Зоря. 2000, 23 серпня. С. 4.
5. Анненкова Г. Улицы моего детства. Д., 2007. С. 22-26.
6. Кокошко Ю. Яворницкий подарил мне открытку с порогам. Вот бы назвать его именем Набережную. Днепр вечерний. 2015, 10 июля. С. 3.
7. Калужский В. Что в имени твоём. Наше місто. 2006, 16 травня. С. 2.

Отримано/Received 05.06.2025

Рецензовано/Revised 01.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.08.2025 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine
Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

M.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Six generations of the Krendovsky family

Abstract. The article provides information about the doctor Mykola Krendovskyi (1850–?). He received medical degree in Kharkiv, but his professional activities are mainly associated with the Katerynoslav-Dnipropetrovsk region. His father, Yevhraf Krendovskyi, was a talented artist — a genre portraitist. The doctor's brother, Mykhailo, became a famous biologist, he studied the Samara forests, the islands of the Dnipro estuary. The article pays considerable attention to the professional activities of the doctor's nephew — Petro Krendovskyi who became a qualified

engineer on the railway. The tragic fate of his large family during Stalin's repressions is described. The memoirs of the writer Halyna Annenkova about the Krendovskyi family are provided. The complex fate of six generations of the Krendovskyi family is presented, which included representatives of various professions, primarily the doctor Mykola Yevhrafovich.

Keywords: doctor Mykola Krendovskyi; the Krendovskyi family; Yevhraf, Mykhailo and Petro; writer Halyna Annenkova; railway; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region

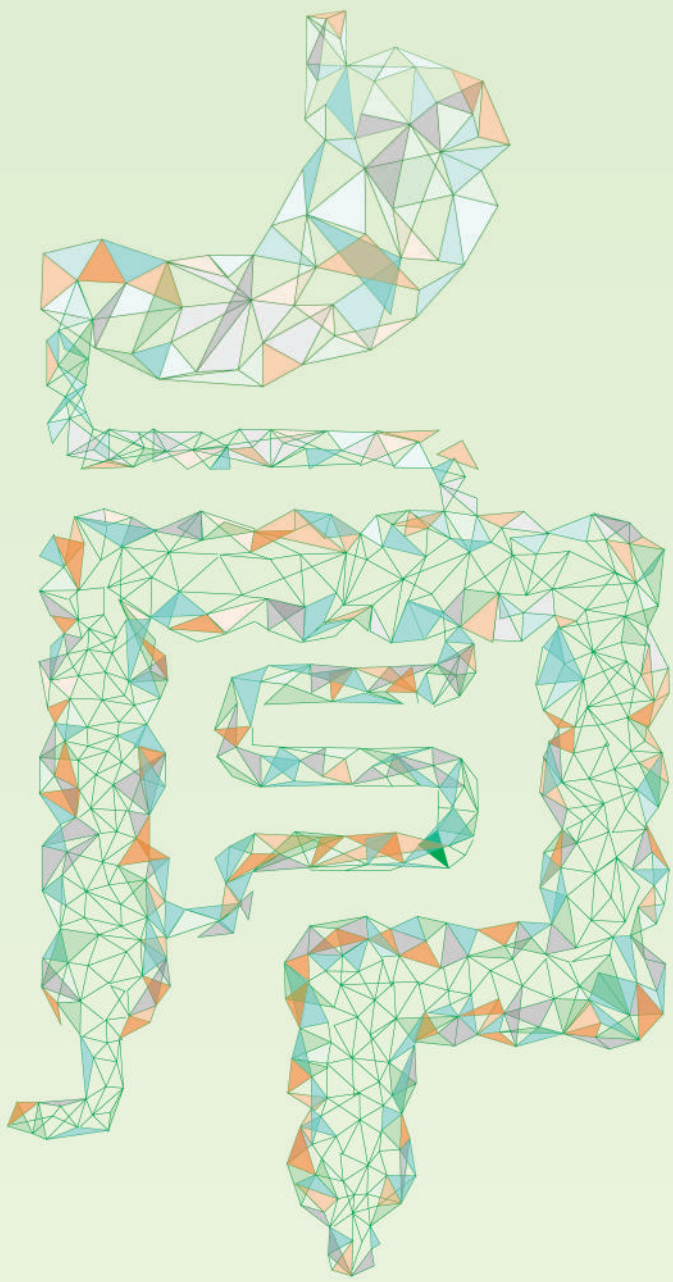
Для нотаток

ПЕНТАСА

месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА
ТЕХНОЛОГІЯ
ДЛЯ БІЛЬШ
НАДІЙНОГО
ВИВІЛЬНЕННЯ



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

UA-PA-2500001

Фармакотерапевтична група.
Протизапальні засоби, які застосовують при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма. РП № UA/4990/03/01; № UA/4990/03/02. Гранули пролонгованої дії. 1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г; по 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці. По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці. РП № UA/4990/02/01. Таблетки пролонгованої дії. 1 таблетка містить месалазину 500 мг; по 10 таблеток у блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці. РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери в картонній упаковці. РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містить месалазину 1 г; по 100 мл суспензії у флаконі з наконечником і внутрішнім клапаном; по 1 флакону у пакеті з алюмінієвої фольги; по 5 або 7 флаконів та 5 або 7 поліетиленових пакетів у картонній упаковці.

Показання. Для пероральних форм: неспецифічний виразковий коліт від легкого до помірного ступеня тяжкості, хвороба Крона. Для ректальних форм: виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія). Виразковий проктит (супозиторії).

Протипоказання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

Стан	Виразковий коліт	Хвороба Крона
Стадія загострення	До 4 г месалазину 1 раз на добу або за кілька прийомів згідно з рекомендаціями лікаря або вибором пацієнта	2-4 г месалазину на добу за кілька прийомів. На основі перебігу захворювання дозу можна поступово зменшувати до 2 г на добу.
Підтримувальна терапія	Рекомендується прийом 2 г месалазину 1 раз на добу	До 4 г месалазину на добу за кілька прийомів

Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. **Дорослі.** Індивідуальне дозування. **Ректальні форми.** Дорослим – супозиторії по 1 г 1-2 рази на добу або 1 клізма перед сном. Перед застосуванням ректальних форм рекомендується випорожнити кишечник.

Передозування. Існує лише обмежений клінічний досвід передозування, який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидота немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним.

Особливості застосування. Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: слізми або гострий біль у животі, гарячка, нестримний головний біль або шкрібний висип – потрібно негайно припинити лікування. З обережністю слід застосовувати хворим із порушенням функції печінки та/або функції нирок. Не слід застосовувати препарат для лікування дітей віком до 6 років. Пацієнти з легеневиими захворюваннями, зокрема астмою, повинні перебувати під ретельним контролем протягом курсу лікування. Лікарський засіб Пентаса під час вагітності та годування груддю потрібно застосовувати з обережністю і тільки тоді, коли, на думку лікаря, очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Обмежені опубліковані дані про застосування месалазину вагітними жінками не виявили підвищеного ризику вроджених вад розвитку. Відомо, що месалазин проникає крізь плацентарний бар'єр, але його концентрація в плоді нижча, ніж у матері. Дані досліджень месалазину на тваринах не виявили впливу на фертильність.

Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Іноколи зустрічаються реакції гіперчутливості та медикаментозна гарячка.

Термін придатності. 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.
Феррінг Інтернешнл Центр СА, Швейцарія / Ferring International SA, Switzerland, Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany, Феррінг-Лечива, а.с., Чеська Республіка / Ferring-Leciva, a.s., Czech Republic.
З повним текстом інструкції можна ознайомитися на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.drz.gov.ua/>.
Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua> або за телефоном +38 (050) 226-91-18

ТОВ «Феррінг Україна»
вул. Авіаконструктора Ігоря Сікорського, 8, БЦ «Флора Парк», Корп. В, офіс 12,
м. Київ, Україна, 04112. тел: +380 44 351 1817
ferring.com.ua, www.ferring.com.ua

Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Зменшує показники цитолізу печінки протягом п'яти днів^{1,5}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; Zingerenko V.B., 2007; Burtov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зменшення печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з: Бурков С.Г. і співавт., 2010; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. Жарінова В.Ю., Ігнатува К.Н., Бодрецький Л.А. та ін. (2015) Застосування оригінального L-орнітин-L-аспарату у хворих із комплексною кардіоваскулярною патологією і цукровим діабетом 2-го типу. Міжнар. ендокринолог. журн., 8(72): <http://www.mif-ua.com/archive/article/42020>. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, 18. Dezember 2018; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Mercz Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.: 6718536.00.01; the register no.: H1388.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ГЕПА-МЕРЦ.

Склад: амп.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; саше: 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Гепатотропні препарати. Код АТС A05BA 06. **Показання для застосування:** амп.: симптоматичне лікування латентної та вираженої енцефалопатії; саше: лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози.** Амп.: застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. Саше: вміст 1–2 пакетиків розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в нуклеолевонозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойл трансферази та карбамойл фосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц зазвичай добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску:** амп.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.П. МОЗ України: UA/0039/02/01; UA/0039/01/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGA / Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадгляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** UA-HEME-IMI-042024-078

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

