

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 18, № 7, 2023

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 7, 2023

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ
ТА ПРАЦЮЙ
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА
ГІГІЄНА
МЕДИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 18, № 7, 2023

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

Scopus,

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



mif-ua.com



Open Journal System

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 18, № 7, 2023

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: **Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.**

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

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 23.12.2022 р. № 1166. Категорія А

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 26.10.2023 р., протокол № 3

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.

Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 6,27
Зам. 2023-сн-133. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:

а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)

www.mif-ua.com

<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107, Україна

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор
Абатуров Олександр Євгенович
(Дніпро, Україна)

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ, Україна)
Больбот Ю.К. (Дніпро, Україна)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ, Україна)
Гнатейко О.З. (Львів, Україна)
Дегтяр В.А. (Дніпро, Україна)
Іванов Д.Д. (Київ, Україна)
Карімджанов І.А. (Узбекістан)
Крамарьов С.О. (Київ, Україна)
Кривопустов С.П. (Київ, Україна)
Крючко Т.О. (Полтава, Україна)
Леженко Г.О. (Запоріжжя, Україна)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя, Україна)
Омельченко Л.І. (Київ, Україна)
Хайтович М.В. (Київ, Україна)
Чернишова О.Є. (Лиман, Україна)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ, Україна)
Аряєв М.Л. (Одеса, Україна)
Бережний В.В. (Київ, Україна)
Бондаренко І.М. (Дніпро, Україна)

Відповідальний секретар
Бабиц В.Л. (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.

© Дніпровський державний медичний університет, 2023

© Донецький національний медичний університет, 2023

© Заславський О.Ю., 2023



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 18, № 7, 2023

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N.V.

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

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 23.12.2022 № 1166

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 26.10.2023, Protocol № 3

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09.06.2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6.27.
Order 2023-ch-133. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Child's Health Journal)
www.mif-ua.com
<http://childshealth.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O. Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107, Ukraine
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov
(Dnipro, Ukraine)

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv, Ukraine)
Bolbot Yu.K. (Dnipro, Ukraine)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief
(Kyiv, Ukraine)
Gnateiko O.Z. (Lviv, Ukraine)
Digtyar V.A. (Dnipro, Ukraine)
Ivanov D.D. (Kyiv, Ukraine)
Karimdjanov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv, Ukraine)
Krivopustov S.P. (Kyiv, Ukraine)
Kryuchko T.A. (Poltava, Ukraine)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia, Ukraine)
Omelchenko L.I. (Kyiv, Ukraine)
Khaitovych M.V. (Kyiv, Ukraine)
Chernyshova O.Ye. (Lyman, Ukraine)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief
(Austria)
Vasylyeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief
(Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv, Ukraine)
Aryayev M.L. (Odesa, Ukraine)
Berezhny V.V. (Kyiv, Ukraine)
Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine)

Executive Secretary

Babych V.L. (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.

© Dnipro State Medical University, 2023
© Donetsk National Medical University, 2023
© Zaslavsky O. Yu., 2023

Зміст

Оригінальні дослідження

- Буряк О.Г., Нечитайло Ю.М.
Аналіз стану мікроциркуляторного русла
у дітей з гострими бронхітами 5
- K. Zhanybek kyzy, K. Sakibaev, A. Sattarov,
G. Dzholdosheva, E. Zholdosheva*
Абсолютний уміст кісткової складової
в організмі киргизьких дітей із різними
соматотипами в ранньому дитинстві 10
- Lisiecka M.Z.*
Розвиток алергії на ліпід-транспортуючий
білок у дітей і дорослих 17
- Токтосунова С., Токтосунов А., Шаршенов У.*
Клініко-морфологічна характеристика
та діагностика зовнішніх гемангіом
у дітей 24

Лікарю, що практикує

- Чистик Т.*
Інноваційні підходи до лікування
риносинуситу в дітей у світлі
рекомендацій EPOS-2020 35

Огляд літератури

- Булат Л.М., Лисунець О.В., Дідик Н.В.*
Клінічні варіанти перебігу коронавірусної
хвороби у дітей (огляд літератури) 40

Теоретична медицина

- Абатуров О.Є., Бабич В.Л.*
Регуляція мікроРНК за допомогою продуктів
харчування. Частина 2. Продукти харчування
тваринного походження 46

Contents

Original Researches

- O.H. Buriak, Yu.M. Nechytailo*
Analysis of the microcirculation state
in children with acute bronchitis 5
- K. Zhanybek kyzy, K. Sakibaev, A. Sattarov,
G. Dzholdosheva, E. Zholdosheva*
Absolute content of bone component
in the body of Kyrgyz children with different
somatotypes in the early childhood 10
- M.Z. Lisiecka*
Development of allergy to LTP in children
and adults 17
- S. Toktosunova, A. Toktosunov, U. Sharshenov*
Clinical and morphological characteristics
and diagnosis of external haemangiomas
in children 24

Practicing Physician

- T. Chistyak*
Innovative approaches to the treatment
of rhinosinusitis in children in the light
of the EPOS 2020 guidelines 35

Review of Literature

- L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk*
Clinical variants of the coronavirus disease
in children (review of literature) 40

Theoretical Medicine

- A.E. Abaturov, V.L. Babych*
Regulation of microRNA
with food.
Part 2. Food of animal origin 46



Аналіз стану мікроциркуляторного русла у дітей з гострими бронхітами

Резюме. Мета дослідження. Оцінити особливості стану мікроциркуляторного русла (МЦР) за даними біомікроскопії при захворюваннях дихальної системи у дітей на моделі гострого бронхіту. **Матеріали та методи.** У роботі подано дані вивчення МЦР у дітей з гострим бронхітом (30 пацієнтів) порівняно зі здоровими особами. Стан мікроциркуляції реєстрували за допомогою біомікроскопії нігтьового ложа та оцінювали за якісними та напівкількісними показниками. **Результати.** У дітей з гострим бронхітом порівняно зі здоровими дітьми відмічено низку змін: в артеріолах — збільшення звивистості, у венолярних відділах — явища спазмованості, у капілярах — зменшення кількості функціонуючих мікросудин та зміну їх форми, уповільнення кровотоку та спаджування еритроцитів. **Висновки.** Цифрова біомікроскопія судин нігтьового ложа у дітей є доступним, простим та інформативним методом вивчення стану МЦР при гострих респіраторних захворюваннях. При гострих бронхітах, навіть з нетяжким перебігом, спостерігаються зміни картини МЦР на рівні всіх мікросудин, з переважанням змін у капілярах.

Ключові слова: діти; біомікроскопія; мікроциркуляція; гострий бронхіт

Вступ

Вивчення стану мікроциркуляторного русла (МЦР) при різних видах патології має тривалу історію. Пандемія коронавірусної інфекції особливо загострила увагу клініцистів та науковців до взаємозв'язків легеневої патології та розладів мікроциркуляції у капілярному руслі різних органів [1]. Ендотеліальна дисфункція на рівні МЦР була важливим механізмом COVID-19, який запускав прокоагулянтний стан та призводив у низці випадків до внутрішньосудинного дисемінованого згортання крові, спричиняючи емболізацію окремих органів і подальшу поліорганну недостатність [2]. Дослідниками проводився пошук конкретних методів для виявлення, кількісної оцінки та прогнозування мікросудинних змін під час хвороби [3].

МЦР складається із дрібних судин — артеріол, венул та капілярів різного типу, у яких відбуваються процеси метаболічного обміну з тканинами та регуляції периферійного кровонаповнення [4]. На цьому рівні відбувається трансапілярний обмін, на який можуть

впливати фізіологічні та патологічні чинники зовнішнього і внутрішнього середовища [5]. З точки зору гемодинаміки капілярний ланцюг судин створює основний опір току крові, який може змінюватися завдяки щільності колатеральної мережі та кількості функціонуючих анастомозів різного типу [6, 7]. Фізіологічна регуляція кровотоку в МЦР має системні та локальні механізми, які включають вплив нервових імпульсів з боку вегетативної нервової системи та широкий загал гуморальних факторів [8]. У свою чергу, ендотеліальні механізми, м'язовий тонус артеріальної стінки, системний артеріальний тиск модулюються функціональним станом дихальної та серцевої активності [9]. Також добре відомо про зміни в системі МЦР, які тісно пов'язані з ендокринними порушеннями метаболізму при різних хворобах: тирозинемії, цукровому діабеті, метаболічному синдромі, тиреотоксикозі тощо [10].

МЦР швидко реагує на дію різних патологічних чинників. Значна кількість захворювань у дітей нерозривно пов'язана з порушеннями кровотоку мікро-

судин — це гострі та хронічні нефрити, ендокардити, серцева недостатність різного генезу, артеріальна гіпертензія, гепатити, венозна недостатність тощо. Особливо значні зміни виникають при гострих станах, як-от зневоднення, шок, сепсис та багато інших [11–13]. Досить часто розлади МЦР можуть виникати при різних функціональних порушеннях та захворюваннях з нетяжкою клінікою і бути ранніми їх проявами, а при тривалій дії — стійкими і часто єдиними ознаками [8, 11].

Оцінка стану МЦР має низку технічних труднощів, пов'язаних з малими розмірами судин та особливістю їх розташування в різних ділянках тіла, і потребує відповідних діагностичних засобів. Останніми роками значного поширення в наукових дослідженнях набули цифрова біомікроскопія та лазерна доплерівська флоуметрія, які дозволяють неінвазивно оцінити стан мікросудин та вплив різних факторів на їх функціонування [14, 15]. Методика цифрової біомікроскопії через невисоку вартість обладнання та простоту виконання є більш доступною для клінічного застосування і дозволяє реєструвати фото- та відеозображення з подальшою комп'ютерною обробкою даних [16]. У педіатричній практиці найбільш придатною для вивчення стану МЦР є ділянка нігтьового ложа, оскільки обстеження бульбарної кон'юнктиви чи сублінгвальної слизової у дітей часто викликає емоційну реакцію [17]. Найпростіша оцінка стану МЦР включає декілька якісних та кількісних показників, які при застосуванні метричних вимірювань чи бальної оцінки надають узагальнюючу уяву про стан мікрогемодинаміки та наявність певних порушень. Колір слизової оболонки відображає кровонаповнення судин, периваскулярні геморагії — ламкість судин та уповільнення кровотоку, ампулярні розширення, мікроаневризми та ішемічні зони вказують на нерівномірність кровотоку та дистрофічні процеси тощо [12, 14, 17].

У цілому параметри МЦР виступають як діагностичні маркери системних та локальних змін в організмі при різноманітних патологічних станах [1, 2, 8]. У більшості випадків модератором змін у МЦР виступають перичити — клітини, які розташовані на поверхні мікросудин і під дією цитокінів скорочуються або розслаблюються і відіграють роль регулятора мікроциркуляції [18]. Також показано, що ці клітини реагують на нервові імпульси і відіграють роль нейроваскулярних одиниць впливу на МЦР не тільки за рахунок зміни функціонального діаметра мікросудин, але і через зміни проникності капілярної стінки [19]. Особливо висока щільність перичитів відмічена у мікросудинах малого кола, де вони відіграють роль регулятора кровотоку та беруть участь в імунній відповіді при легневих запальних станах. Крім того, при патології дихальних шляхів перичити запускають каскад викиду секреторних та імунних медіаторів, які впливають на мікроциркуляцію в організмі в цілому. Мережа капілярів постачає клітинам організму кисень, інтенсивність чого відображається у рівні сатурації ним еритроцитів, поживні речовини і одночасно видаляє продукти обміну, що виходять з циклу дихання клітин [20]. Водночас

стан МЦР при гострих респіраторних захворюваннях залишається актуальною проблемою і потребує ретельної уваги.

Мета: оцінити особливості стану МЦР за даними біомікроскопії при захворюваннях дихальної системи у дітей на моделі гострого бронхіту.

Матеріали та методи

У роботі подано та проаналізовано стан периферійної мікроциркуляції у 30 дітей шкільного віку з гострим бронхітом середньої тяжкості порівняно з даними біомікроскопії клінічно здорових осіб відповідного віку (30 дітей). Стан МЦР оцінювали шляхом біомікроскопії нігтьового ложа четвертого пальця лівої руки за допомогою цифрового USB мікроскопа Supereyes B008 (сенсор 5 Мп, збільшення від 10 до 500 разів) з програмним забезпеченням виробника (Shenzhen Supereyes Co, КНР). Зображення зберігалися на комп'ютері у форматі файлів *.jpeg. Напівкількісний аналіз стосувався низки показників, оцінених за трибальною шкалою залежно від ступеня змін (0–2) [15]: звивистість артеріол та венул, їх спазмованість, кількість нефункціонуючих петель, наявність сладжування еритроцитів у капілярах. Обрахунок кількісних показників МЦР включав кількість капілярів на одиницю площі, кількість нефункціонуючих судин, артеріоловенулярний коефіцієнт тощо. Біомікроскопію проводили двічі — на другий день госпіталізації та перед випискою. При кожному обстеженні також визначався показник периферійної сатурації крові киснем за допомогою пульсоксиметра з реєстрацією даних на комп'ютері. Отримані результати оброблялися статистично з використанням програми Statistica 6.0 (StatSoft) параметричними та непараметричними методами, для твердження про вірогідність різниці враховувався загальноприйнятий в медико-біологічних дослідженнях рівень вірогідності $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Багато дослідників констатують, що мікроциркуляторні порушення притаманні не тільки хронічним, але і гострим респіраторним захворюванням — бронхіту, бронхіоліту, пневмонії [10, 12, 15]. В обстежених дітей діагноз гострого бронхіту встановлювали на основі клініко-анамнестичних даних і лабораторних показників. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки було проведено тільки 3 дітям (10 %) з метою виключення пневмонії. При госпіталізації середня тяжкість перебігу хвороби була у всіх дітей. За показниками загальноклінічного аналізу крові проводили диференціальну діагностику між вірусним та бактеріальним характером захворювання. Наявність лейкоцитозу із домінуванням нейтрофілів та зсувом лейкоцитарної формули вліво свідчила на користь бактеріальної природи захворювання у 12 (40 %) дітей. У частини з них цей результат підтверджували визначенням рівня С-реактивного білка та прокальцитоніну. Тривалість стаціонарного лікування становила в середньому $7,40 \pm 0,53$ дня з подальшим продовженням терапії в амбулаторних умовах.

При проведенні біомікроскопії нігтьового ложа іноді виникають складнощі з отриманням якісного зображення. Такими перешкодами можуть бути анатомічні особливості МЦР з глибоким заляганням судин, порушення гігієнічного догляду за руками з утворенням гіперкератичних нашарувань. Для поліпшення прозорості в обстежених дітей використовувався гель для УЗ-досліджень, за рахунок чого якість зображення була задовільною та придатною для оцінки характеристик мікрогемодинаміки (рис. 1). При якісному аналізі стану МЦР визначалися наявність звивистості судин, їх розташування, наявність аневризм, уповільнення кровотоку, блокування мікроциркуляції тощо.

В основній групі дітей з гострим бронхітом реєструвався певний спектр змін під впливом відносного зниження показника сатурації крові киснем, який не мав критичного значення і знаходився в діапазоні 94–97 %. Забезпечення тканин киснем є найважливішою функцією МЦР, і навіть при незначному погіршенні газообміну в легенях виникають зміни і в термінальних відділах судинного русла, які при біомікроскопії спостерігаються у вигляді уповільнення кровотоку в артеріолах та капілярах, збільшення ступеня звивистості артеріол тощо.

За шкалою оцінки інтенсивність змін у судинному руслі оцінювалася таким чином: зміни у діапазоні 0–0,5 — як незначні, від 0,5 до 1,5 — як помірні, вище від 1,5 — як значні. Наше дослідження показало наявність незначних та помірних відхилень, що відповідає вибору пацієнтів із некритичними станами та перебігом хвороби середньої тяжкості (рис. 2).

Аналіз морфофункціональних змін у термінальних відділах залежно від типу судин показав найбільше змін у венулярних відділах, де явища сладжу становили в середньому $0,80 \pm 0,16$ бала. Дещо меншим був показник спазмованості венул — $0,63 \pm 0,09$ бала, але і перший, і другий показники були вірогідно вищими, ніж у клінічно здорових дітей ($0,03 \pm 0,03$ бала та $0,30 \pm 0,08$ бала) ($p < 0,05$). В артеріолах найвищим був показник їх звивистості, хоча він суттєво не відрізнявся від змін у контрольній групі і, можливо, є віковою фізіологічною

особливістю у дітей. Явища спазмованості та сладжування в артеріолах також були вірогідно більше вираженими у хворих, ніж у групі здорових осіб ($p < 0,05$).

Схожі зміни реєструвалися і на рівні капілярів, особливо уповільнення кровотоку та сладжування еритроцитів (рис. 3). Частіше виявляли зміну форми капілярів та дещо більшою була кількість нефункціонуючих мікросудин порівняно зі здоровими дітьми.

З медичних джерел добре відомо, що гострі та хронічні соматичні стани найкраще відображаються в судинах термінального типу нігтьового ложа. Причому кожний вид патології асоціюється з порушеннями, що захоплюють переважно різні мікросудини: артеріальна гіпертензія — артеріоли, респіраторна патологія — капіляри. В останніх дослідженнях у пацієнтів з респіраторними проявами коронавірусної інфекції встановлено низку аномальних ознак МЦР: розгалуження та звивистість капілярів, куцисті капіляри, перикапілярний набряк та мікрокрововиливи, неангіогенез [15]. Такі зміни спостерігаються і при хронічних респіраторних станах під впливом викиду перичитами імунних медіаторів. Не виключено, що і при інших го-

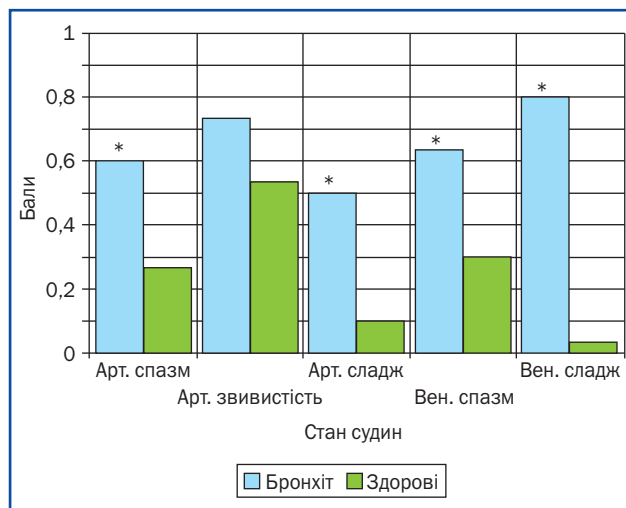


Рисунок 2. Зміни стану судин у нігтьовому ложі (у балах, * — вірогідність різниці, $p < 0,05$)

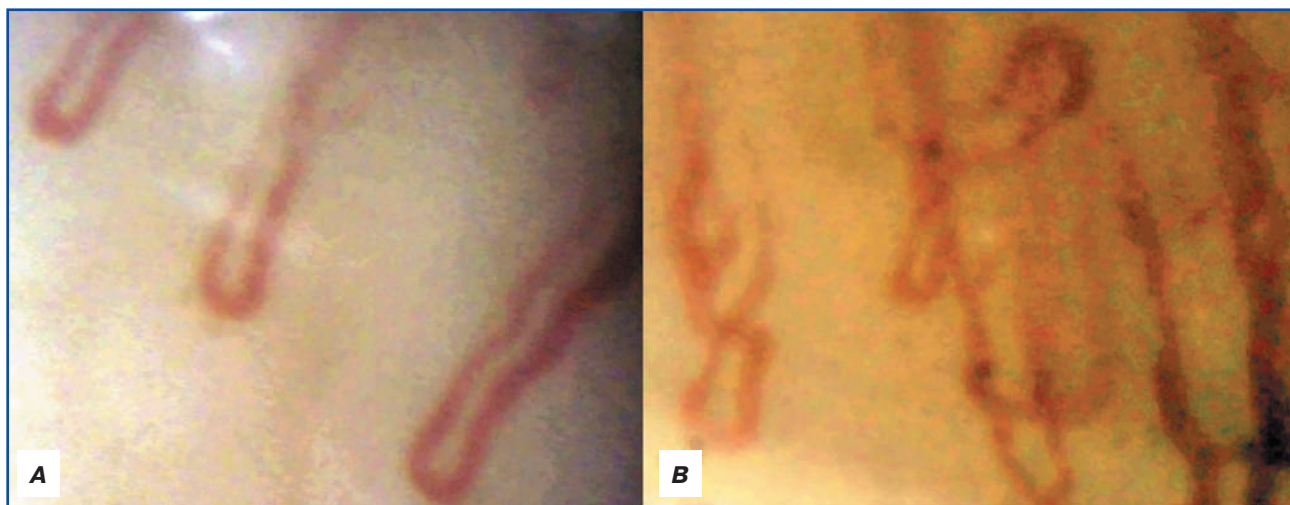


Рисунок 1. Біомікроскопія судин нігтьового ложа: А — нормальні капіляри, В — судини зі значною звивистістю (збільшення $\times 200$)

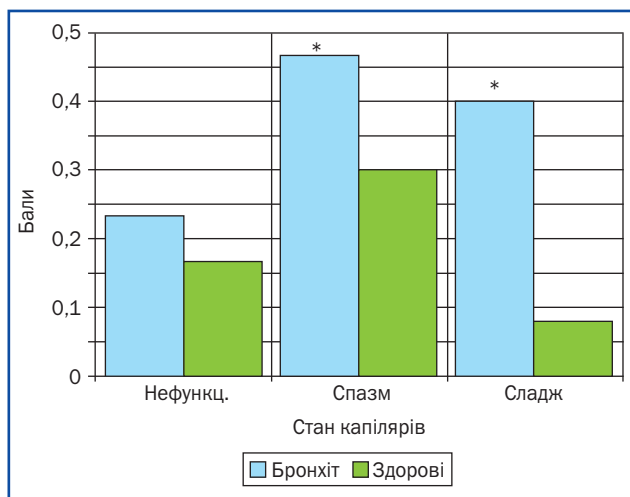


Рисунок 3. Зміни у капілярах нігтьового ложа (у балах, * – вірогідність різниці, $p < 0,05$)

стрих респіраторних станах саме активність цих клітин є важливим фактором змін у МЦР та рівня сатурації еритроцитів [21, 22]. Водночас клінічних досліджень стану та патогенезу змін у МЦР при гострій респіраторній патології, особливо у дітей, недостатньо.

Висновки

1. Цифрова біомікроскопія судин нігтьового ложа у дітей є доступним, простим та інформативним методом вивчення стану МЦР при гострих респіраторних захворюваннях.

2. При гострих бронхітах, навіть з нетяжким перебігом, спостерігаються зміни картини МЦР на рівні всіх мікросудин, з переважанням змін у капілярах.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним при подальших дослідженнях є вивчення змін мікроциркуляції у дітей з іншими видами захворювань дихальної системи та визначення препаратів, придатних для корекції порушень.

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

Список літератури

- Bottari G., Damiani E., Confalone V., Scorcella C., Casarotta E., Gandolfo C., et al. Microvascular dysfunction in pediatric patients with SARS-CoV-2 pneumonia: report of three severe cases. *Microvasc. Res.* 2022 May. 141. 104312. doi: 10.1016/j.mvr.2022.104312.
- Colantuoni A., Martini R., Caprari P., Ballestri M., Capocchi P.L., Gnasso A., et al. COVID-19 sepsis and microcirculation dysfunction. *Front. Physiol.* 2020 Jun 26. 11. 747. doi: 10.3389/fphys.2020.00747.
- Natalello G., De Luca G., Gigante L., et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc. Res.* 2021 Jan. 133. 104071. doi: 10.1016/j.mvr.2020.104071.
- Low D.A., Jones H., Cable N. et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. 120(1). 1-16. doi: 10.1007/s00421-019-04246-y.

- Corliss B.A., Mathews C., Doty R. et al. Methods to label, image, and analyze the complex structural architectures of microvascular networks. *Microcirculation.* 2019 Jul. 26(5). e12520. doi: 10.1111/micc.12520.

- McClatchey P.M., Mignemi N.A., Xu Z. et al. Automated quantification of microvascular perfusion. *Microcirculation.* 2018 Aug. 25(6). e12482. doi: 10.1111/micc.12482.

- Nechytailo Yu.M., Nechytailo D.Iu., Buriak O.H. Features of the condition of microcirculation in schoolage children with arterial hypertension. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences.* 2014. 9–10. 86-89.

- Bruel A., Bacchetta J., Ginhoux T., Rodier-Bonifas C., Sellier-Leclerc A.L., Fromy B., et al. Skin microvascular dysfunction as an early cardiovascular marker in primary hyperoxaluria type I. *Pediatr. Nephrol.* 2019 Feb. 34(2). 319-327. doi: 10.1007/s00467-018-4081-5.

- Ugenti V., Romano A.C., Tibirica E. Microvascular endothelial dysfunction during cardiopulmonary bypass in surgery for correction of cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Microvasc. Res.* 2018 Nov. 120. 55-58. doi: 10.1016/j.mvr.2018.06.004.

- Ocampo-Garza S.S., Villarreal-Alarcón M.A., Villarreal-Treviño A.V., Ocampo-Candiani J. Capillaroscopy: A Valuable Diagnostic Tool. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed).* 2019 Jun. 110(5). 347-352. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2018.10.018.

- Wright I.M., Latter J.L., Dyson R.M., Levi C.R., Clifton V.L. Videomicroscopy as a tool for investigation of the microcirculation in the newborn. *Physiol. Rep.* 2016 Oct. 4(19). e12941. doi: 10.14814/phy2.12941.

- Erdem Ö., Ince C., Tibboel D., Kuiper J.W. Assessing the Microcirculation with Handheld Vital Microscopy in Critically Ill Neonates and Children: Evolution of the Technique and Its Potential for Critical Care. *Front. Pediatr.* 2019 Jul 9. 7. 273. doi: 10.3389/fped.2019.00273.

- Tamez-Rivera O., Villarreal-Treviño A.V., Castañeda-Macazaga T., Britton-Robles S.C., Ramos-Gómez L.I., Rubio-Pérez N.E. Abnormal Nailfold Capillaroscopy in a Patient with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2021 Mar 1. 40(3). e113-e115. doi: 10.1097/INF.0000000000003022.

- Deegan A.J., Wang R.K. Microvascular imaging of the skin. *Phys. Med. Biol.* 2019 Mar 21. 64(7). 07TR01. doi: 10.1088/1361-6560/ab03f1.

- Çakmak F., Demirbuga A., Demirkol D., Gümüş S., Torun S.H., Kayaalp G.K., et al. Nailfold capillaroscopy: A sensitive method for evaluating microvascular involvement in children with SARS-CoV-2 infection. *Microvasc. Res.* 2021 Nov. 138. 104196. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104196.

- Low D.A., Jones H., Cable N. et al. Historical reviews of the assessment of human cardiovascular function: interrogation and understanding of the control of skin blood flow. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. 120(1). 1-16. doi: 10.1007/s00421-019-04246-y.

- Corliss B.A., Mathews C., Doty R. et al. Methods to label, image, and analyze the complex structural architectures of microvascular networks. *Microcirculation.* 2019 Jul. 26(5). e12520. doi: 10.1111/micc.12520.

- Hamilton N.B., Attwell D., Hall C.N. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Front Neuroenergetics.* 2010; 2. 5. doi: 10.3389/fnene.2010.00005.

- Meijer E.M., van Dijk C.G.M., Kramann R., Verhaar M.C., Cheng C. Implementation of pericytes in vascular regeneration strategies. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2022. 28(1). 1-21. doi: 10.1089/ten.TEB.2020.0229.

- Ewerlöf M., Salerud E.G., Strömberg T., Larsson M. Estimation of skin microcirculatory hemoglobin oxygen saturation and red blood

cell tissue fraction using a multispectral snapshot imaging system: a validation study. *J. Biomed. Opt.* 2021 Feb. 26(2). 026002. doi: 10.1117/1.JBO.26.2.026002.

21. Bai Y., Li G., Yung L., Yu P.B., Ai X. Intrapulmonary arterial contraction assay reveals region-specific deregulation of vasoreactivity to lung injuries. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2023 Aug 1. 325(2). L114-L124. doi: 10.1152/ajplung.00293.2022.

22. Rayner S.G., Hung C.F., Liles W.C., Altemeier W.A. Lung pericytes as mediators of inflammation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2023 Jul 1. 325(1). L1-L8. doi: 10.1152/ajplung.00354.2022.

Отримано/Received 03.08.2023

Рецензовано/Revised 19.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 29.09.2023 ■

Information about authors

O.H. Buriak, PhD, Dean of the Faculty of Medicine 1, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Ukraine, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: buriakoleksandr1983@gmail.com; tel. +380 (99) 278 02 99; <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>

Yu.M. Nechytailo, MD, PhD, DMSci, Prof., Head of the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nechitailo.yuri@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3050-961X>

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.

O.H. Buriak, Yu.M. Nechytailo

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Analysis of the microcirculation state in children with acute bronchitis

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the peculiarities of microcirculation (MC) according to biomicroscopy data in respiratory diseases in children on a model of acute bronchitis.

Materials and methods. The paper presents data on the study of MC in children with acute bronchitis (n = 30) compared with healthy individuals. The state of microcirculation was evaluated using nail bed biomicroscopy and by qualitative and semi-quantitative indicators. **Results.** In children with acute bronchitis compared to healthy persons, a number of changes were noted: in the arterioles — an increase in tortuosity, in the venular parts — the

phenomena of sludge and spasms, in the capillaries — a decrease in the number of functioning microvessels and changes in their shape, slowing blood flow and sludging of red blood cells. **Conclusions.** Digital nail bed biomicroscopy in children is an accessible, simple and informative method for studying the state of MC in acute respiratory diseases. In acute bronchitis, even with a mild course, there are changes in the MC pattern at the level of all microvessels, with a predominance of changes in the capillaries.

Keywords: children; biomicroscopy; microcirculation; acute bronchitis



Absolute content of bone component in the body of Kyrgyz children with different somatotypes in the early childhood

Abstract. Background. Improving pediatric observation globally and in Kyrgyzstan is essential for early detection of developmental issues and monitoring normal physical parameters. The purpose of the study was to investigate the indicators of bone composition in children of Kyrgyz nationality of both sexes in the early childhood period. **Materials and methods.** To achieve the goal, 800 children from 4 to 7 years old were examined using anatomical-anthropometric and bioimpedance methods. **Results.** It was revealed that the absolute content of bone component in male respondents at the age of 4 years ranges from 3.24 to 5.17 (4.10 ± 0.01) kg, 5 years — from 3.27 to 5.81 (4.26 ± 0.01) kg, 6 years — from 3.34 to 5.87 (4.39 ± 0.01) kg and 7 years — from 3.23 up to 6.02 (4.59 ± 0.01) kg. The absolute index of the bone component in 4-year-old girls has an individual variability of 3.04–5.17 (3.97 ± 0.01) kg, 5-year-old — 3.27–5.61 (4.20 ± 0.01) kg, 6-year-old — 3.34–5.77 (4.34 ± 0.01) kg and 7-year-old — 3.43–6.02 (4.40 ± 0.01) kg. **Conclusions.** The highest bone content was found in individuals with muscular somatotype, while the lowest values were in asthenoid and thoracic somatotypes for both males and females. Boys had higher bone component index at ages of 4 and 7.

Keywords: postnatal ontogenesis; physical development; pediatric observation; age norms of development; anthropometry; bioimpedance examination

Introduction

High-quality pediatric practice is an obligatory link between primary and secondary medical care in the country, the purpose of which is maintaining the normal physical (PD), mental, and social development of the child, early detection of pathologies, and quality management of patients at all stages of treatment. To date, the protocols for the management of pediatric patients lack a single standard and mandatory studies to assess the overall physical development of the body [1]. General clinical recommendations include a wide range of possible physical and instrumental techniques, but the scope and completeness of their use depends on the individual decisions and approaches of the doctor in charge [1–3]. Basic parameters, according to H. Vlaardingerbroek et al. [4], still remain the measurement of body weight, height, chest and limb circumference, which rarely include ethnicity. Thus, the development of new supplemented protocols for conducting pediatric monitoring of the development of a child's somatic status is an urgent

issue in pediatric practice, especially considering ethnicity. In Kyrgyzstan, improving pediatric surveillance is relevant from the standpoint of early detection of congenital hypothyroidism due to wide endemic regions [5], ethnic characteristics of populations living in high-altitude areas and in order to improve the hygienic control of school-age children in the public health system [6, 7]. According to statistics, effective screening of physical development of pediatric patients within the framework of state programs increases the early diagnosis of functional disorders of the musculoskeletal, endocrine, digestive, and visual systems by more than 20 % [5–7].

For an objective assessment of the degree and nature of physical development of patients in pediatric practice, a basic method of anthropometry is used, which is mainly based on measuring the overall parameters of the patient's body to determine digital characteristics that can be compared in the age ranges of normal deviations in this population [8]. Anthropometry uses descriptive approaches to evaluate

body parts, limbs, or the overall development of the body, and, as indicated by practitioners [9], it is especially valuable in the initial detection of metabolic syndrome and irritable bowel syndrome in pediatrics [10]. However, in isolation, this method cannot give complete information about physical development since it does not fully inform about the objective somatic status. In addition to anthropometry, the overall development of the body is assessed using functional techniques such as dynamometry [11], measurement of the vital capacity and evaluation of standing strength [12]. Comprehensive anthropometric approach is the key for assessing the physical development of patients, which is the basis for the management of children of different ages in pediatrics. But today, there are also new research methods that, in addition to anatomical and physical parameters, allow obtaining the component content of the body of the subject, which significantly expands the informativeness of physical data about the patient. Currently, the observation is supplemented by the bioelectrical impedance analysis [13] to measure the absolute and relative ratio of the parameters of the fat, skeletal muscle and bone components in the patient's body, and by somatotyping [14, 15] with the determination of the somatotype (ST) of the patient. Somatotyping is actively used in scientific research of the pediatric profile in Kyrgyzstan and other countries to study the sex and age characteristics of PD [16, 17].

Considering the urgency of improving the protocols for assessing the physical development of patients in pediatrics in the focus of effective early screening, **the purpose of this study** was to conduct a comprehensive assessment of the body component composition (the ratio of bone, fat and muscle tissue) of Kyrgyz children aged 4 to 7 years.

Materials and methods

Eight hundred patients were included in the study. These are children of both sexes between the ages of 4 and 7 who are of Kyrgyz nationality and live in Osh or its immediate vicinity. The quantitative distribution of subjects depending on age and gender is presented in Table 1. For the processing of personal and medical data, informed consent was obtained from parents who were instructed about the goals and protocols of the study.

Table 1. Quantitative distribution of the examined patients depending on gender and age

| Age, years | Number of examined patients | |
|-----------------------------------|-----------------------------|------|
| | Girls | Boys |
| 4 | 100 | 100 |
| 5 | 100 | 100 |
| 6 | 100 | 100 |
| 7 | 100 | 100 |
| Total number of subjects examined | 800 | |

During the study, a physical examination of patients, measurement of anthropometric parameters of the body was carried out. To distribute patients by age, the approach of conventional age periodization was used. According to

the rules of the generally accepted age-stratification system, the examined patients in the in-line study belong to the first childhood age, that is, the category from 4 to 7 years. The average age of the female subjects was 5.50 ± 0.02 years, while the male was 5.4 ± 0.2 years. Since intensive physiological processes of development, growth and differentiation of tissues and organs occur in this period of postnatal ontogenesis of a person, the study actually took into account each year of the first period of childhood. Thus, the parameters were studied separately in patients aged 4, 5, 6, and 7 years.

The somatotyping method was used considering the general clinical recommendations. During somatotyping, the classifying features were the shape and morphological features of the back, chest, abdomen, upper and lower extremities, skeletal muscles of the body, and the nature of fat deposition. These signs were evaluated by gradation of points. The total number of points of each subject determined a specific ST: thoracic, digestive, asthenoid, or muscular. In some cases, it was impossible to identify a specific ST due to the distribution of points. Such variants of the study were evaluated as an indefinite ST. The obtained anthropometric data, and the scores with the ST variant were recorded in the individual registration cards of the subjects.

The analysis of morphometric characteristics of the subjects was carried out using computer programs. The digital data of all the methods used were entered into Microsoft Excel databases with subsequent analysis in the Statistica 6.0 software suite. The analysis of the results is presented as the arithmetic mean of the received digital data (\bar{x}) in accordance with their permissible error (S_x). In addition to the range of permissible errors, the maximum and minimum ranges of all the parameters studied were considered, which determined the amplitude and variation of the indicators. Qualitative identifiers were measured based on the determination of absolute and relative values. These included the content of fat, musculoskeletal, and bone tissue.

Results

It was found that the absolute content of bone component (ACBC) in male subjects aged 4 years has individual characteristics and is prone to variation in the range from 3.2 to 5.2 (4.10 ± 0.01) kg; in the age of 5 — from 3.27 to 5.81 (4.30 ± 0.01) kg; 6 years — from 3.34 and up to 5.87 (4.40 ± 0.01) kg; 7 years — from 3.23 to 6.02 (4.60 ± 0.01) kg (Table 2). It was also found that the absolute content of bone component in female subjects aged from 4 years has individual characteristics and is prone to variation in each of the examined age ranges of physical development. Thus, girls of 4 years had the absolute content of bone component in the range from 3.04 to 5.17 (4.00 ± 0.01) kg, 5 years — from 3.3 to 5.6 (4.20 ± 0.01), 6 years — from 3.34 to 5.77 (4.34 ± 0.01), and at the age of 7 — from 3.43 to 6.02 (4.40 ± 0.01) kg.

A characteristic feature of the male subjects was the predominance of the bone component in the body of the muscular type, which is confirmed statistically. This indicator was 1.53 times lower in patients with asthenoid and thoracic ST than in representatives of muscular ST ($p < 0.05$), and also lower than in boys with digestive ST (1.34 times; $p < 0.05$), and with an indefinite variant (1.31 times; $p < 0.05$). Among male patients aged 5 years, the bone component was 1.06

times higher in respondents with asthenoid ST compared to thoracic ST ($p < 0.05$) and 1.6 times lower than in those with muscular ST. In addition, the content of the bone component in boys with asthenoid ST was 1.32 times lower than in respondents with digestive ST ($p > 0.05$), but less compared to indefinite ST by 1.31 times ($p < 0.05$). In 6-year-old male subjects, the content of the bone component in the body was high with asteroid ST and exceeded this indicator in respondents with thoracic ST by 1.6 times ($p > 0.05$), but was lower compared to boys with muscular ST by 1.59 times ($p < 0.05$), digestive ST by 1.31 times ($p < 0.05$), indefinite variant by 1.32 times ($p < 0.05$). Among 7-year-old male subjects, the content of the bone component in the body was 1.06 times higher in asthenoid ST than in thoracic ST ($p > 0.05$), but significantly less in respondents with muscular (1.52 times; $p < 0.05$) and digestive ST (1.28 times; $p < 0.05$). The content of bone tissue in asthenoid ST was 1.28 times less than in the indefinite ST ($p < 0.05$). The minimum and maximum ACBC in male respondents had a specific distribution in age categories. Thus, in boys aged 4 to 7 years, the content of the bone component was the lowest in asthenoid and thoracic ST, while the highest indicators were with muscular ST. The indefinite ST in boys did not show peak values.

In the examined girls aged 4 years, the content of the bone component with thoracic and asthenoid ST was 1.55 times lower than in the respondents with the muscular variant ($p < 0.05$), but less than in the digestive (1.32 times; $p < 0.05$), and the indefinite ST (1.31 times; $p < 0.05$). In the age category of 5 years, the content of the bone component of the body in patients with diagnosed asthenoid ST was higher than in those with the thoracic variant by 1.05 times ($p > 0.05$), but less than in the muscular (1.6 times; $p < 0.05$), digestive (1.3 times; $p < 0.05$), and indefinite ST (1.3 times; $p < 0.05$) (Table 3).

Among girls aged 6 years, the content of the bone component of the body in cases of asthenoid ST was 1.04 times higher compared to those with thoracic ST ($p > 0.05$), but less than in the respondents with the muscular (1.57 times; $p > 0.05$), digestive (1.33 times; $p < 0.05$) and indefinite variant (1.33 times; $p < 0.05$). In the examined girls in the age category of 7 years, the content of the bone component of the body with asthenoid ST was higher compared to thoracic ST (1.06 times; $p > 0.05$), but less than in the muscular (1.54 times; $p < 0.05$), digestive (1.31 times; $p < 0.05$) and indefinite variant (1.3 times; $p < 0.05$). The minimum and

maximum ACBC in female respondents had a specific distribution in age categories. Thus, in girls in the age category from 4 to 7 years, the indicators of the bone component were lowest with asthenoid and thoracic variants, and the highest data were obtained for muscular ST.

The age dynamics of the ACBC was traced: it was one-directional in representatives of different variants of ST. In male respondents with an asthenoid ST, ACBC at the age of 5 years exceeded this indicator at 4 years by 1.04 times ($p > 0.05$), at the age of six by 1.08 times ($p > 0.05$), and at the age of seven by 1.15 times ($p > 0.05$). Thus, the maximum ACBC of the body was observed at the age of 7 years. Among boys with thoracic ST, this body parameter gradually increased: in 5-year-old respondents by 1.01 times ($p > 0.05$), at the age of six by 1.01 times ($p > 0.05$), 7 years by 1.09 times ($p > 0.05$). In boys with muscular ST, the ACBC in the body at the age of 5 exceeded the indicators of 4-year-olds by 1.09 times ($p < 0.05$), 6-year-olds by 1.12 times ($p < 0.05$), and 7-year-old patients by 1.14 times ($p < 0.05$). In male respondents with digestive ST, the ACBC at the age of 5 exceeded the indicators of 4-year-old subjects by 1.02 times ($p > 0.05$), 6-year-old by 1.05 times ($p > 0.05$), and 7-year-old by 1.10 times ($p < 0.05$). In boys with indefinite ST, the ACBC of the body at the age of 5 exceeded the indicators of 4-year-olds by 1.04 times ($p > 0.05$), was increased in respondents aged six (1.08 times; $p < 0.05$) and seven years (1.13 times; $p < 0.05$). One-directional changes of the ACBC in male respondents indicates a gradual increase in this index from 4 to 7 years of age, regardless of the identified ST.

Among the surveyed female respondents, the body ACBC increases by 1.06 times ($p > 0.05$) in those aged 5 years compared to the data of 4-year-old respondents, by 1.09 times ($p < 0.05$) at 6 years and by 1.12 times ($p < 0.05$) at 7 years. In girls with the thoracic ST, the content of the bone component of the body increases at the age of 5 compared to the data of respondents of 4 years by 1.01 times ($p > 0.05$), at 6 years by 1.05 times ($p > 0.05$) and by 1.06 times at 7 years ($p > 0.05$). In girls with a muscular ST, the ACBC of the body increases at the age of 5 compared to the data of respondents aged 4 years by 1.08 times ($p > 0.05$), 1.10 times at the age of six ($p > 0.05$), and 1.11 at the age of seven ($p < 0.05$). In female subjects, the ACBC with the digestive ST at the age of 5 years increases by 1.05 times compared to the indicators of 4 years of age (an increase of 1.05 times;

Table 2. The content of the bone tissue component in the body of the male subjects of 4–7 years old, depending on the identified somatotype, $X \pm Sx$, min-max, kg

| Age, years | Somatotype | | | | |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Asthenoid | Thoracic | Muscular | Digestive | Indefinite |
| 4 | 3.31 ± 0.03 3.24–3.56 | 3.31 ± 0.02 3.24–3.56 | 5.07 ± 0.02 4.82–5.17 | 4.45 ± 0.04 4.09–4.67 | 4.34 ± 0.03 4.16–4.66 |
| 5 | 3.45 ± 0.03 3.27–3.67 | 3.35 ± 0.03 3.29–3.67 | 5.52 ± 0.05 5.07–5.81 | 4.54 ± 0.03 4.27–4.72 | 4.53 ± 0.02 4.26–4.73 |
| 6 | 3.56 ± 0.03 3.34–3.87 | 3.36 ± 0.03 3.34–3.8 | 5.67 ± 0.04 5.34–5.87 | 4.67 ± 0.03 4.34–4.99 | 4.68 ± 0.03 4.43–4.95 |
| 7 | 3.81 ± 0.03 3.43–4.12 | 3.61 ± 0.07 3.23–4.1 | 5.76 ± 0.04 5.49–6.02 | 4.89 ± 0.03 4.57–5.12 | 4.89 ± 0.06 4.49–5.15 |

Table 3. The content of the bone tissue component in the body of the female subjects aged 4–7 years, depending on the identified somatotype, $X \pm Sx$, min-max, kg

| Age, years | Somatotype | | | | |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Asthenoid | Thoracic | Muscular | Digestive | Indefinite |
| 4 | 3.31 ± 0.03 3.24–3.56 | 3.31 ± 0.02 3.24–3.56 | 5.07 ± 0.02 4.82–5.17 | 4.45 ± 0.04 4.09–4.67 | 4.34 ± 0.03 4.16–4.66 |
| 5 | 3.45 ± 0.03 3.27–3.67 | 3.35 ± 0.03 3.29–3.67 | 5.52 ± 0.05 5.07–5.81 | 4.54 ± 0.03 4.27–4.72 | 4.53 ± 0.02 4.26–4.73 |
| 6 | 3.56 ± 0.03 3.34–3.87 | 3.36 ± 0.03 3.34–3.8 | 5.67 ± 0.04 5.34–5.87 | 4.67 ± 0.03 4.34–4.99 | 4.68 ± 0.03 4.43–4.95 |
| 7 | 3.81 ± 0.03 3.43–4.12 | 3.61 ± 0.07 3.23–4.1 | 5.76 ± 0.04 5.49–6.02 | 4.89 ± 0.03 4.57–5.12 | 4.89 ± 0.06 4.49–5.15 |

$p > 0.05$), 1.1 times at the age of six ($p < 0.05$) and 1.12 at the age of 7 years ($p < 0.05$). In the presence of an indefinite ST in the examined girls, this body index increased by 1.06 times ($p > 0.05$) at the age of five, 1.11 times at the age of six ($p < 0.05$) and by 1.12 times at the age of seven ($p < 0.05$). The minimum and maximum ACBC in female respondents had a specific distribution in age categories. There is a tendency to increase in the content of bone tissue in the body with increasing age. Peak indicators were respectively found in 7-year-old respondents, which is shown in Fig. 1.

Both age and sex characteristics of the bone component content were evaluated in respondents aged 4–7 years. Thus, in male compared to female subjects with asthenoid, thoracic and indefinite variants of ST, this indicator increased by 1.03 times ($p > 0.05$), with the muscular variant it increased by 1.01 times ($p > 0.05$), with the digestive variant by 1.05 times ($p > 0.05$). Individual indicators of ACBC of the body in the examined group aged 4 to 7 years were found to be slightly higher in boys than in girls. In the age period from 5 to 6 years, the sex-specific characteristics of the peak bone component content did not show statistically significant differences.

Discussion

The study of ST is currently relevant in pediatric practice in many countries of the world [7, 10]. Due to the constant demand for improving standardized approaches to assess-

ing children's development considering individual, gender, and age characteristics, there are several methods used to evaluate and describe the physical and somatic status of children in different age periods [17]. PD is one of the fundamental criteria for assessing the health status of patients. The level and severity of pathologies of physical development are directly proportional to the risks of diseases of different origin and course.

The anthropometric study of constitutional characteristics is one of the main methods for assessing the physical development of a child, which serves as an auxiliary tool for determining whether a patient had a specific ST [3]. A research by N.T. Rahmawati and J. Hastuti [18] who studied ST in Indonesian children and adolescents (the total number of respondents was more than 2,000 persons) in the age range of 7–15 years has been published. Significant differences in boys and girls were found in the parameters of height, total body weight, body mass index, and all components of ST (fat, muscle, bone). In the current study, higher parameters of bone component growth were revealed in boys (namely, in the period of 4 and 7 years), whereas in the study by the researchers this trend was revealed in female respondents (both children and adolescents).

Similar results were obtained in the population study by L.B. Japhet et al. [19]. The male respondents were mostly ectomorphic mesomorphs, while the female respondents belonged to the balanced mesomorphic type, prevailing in the values of body weight, height, and body mass index. This fact confirms the importance of considering the patient's ethnicity during the assessment of development indicators, especially with the use of average values for both age and gender characteristics, and population. It is also important that the study of the physical development of children, compared to the existing national and regional norms, is an important confirmation of its compliance with standards and in many aspects reflects the level of health of the population [20]. Especially considering the fact that the anatomical and physiological qualities of a developing organism (for example, in the first childhood period) is the most meaningful indicator of the health of children and, accordingly, the population health of the next generations of the nation.

The results obtained during this study of ST in Kyrgyz children of both sexes showed that the indicator of the muscular component of the body in children depends on the type of physique and age and gender dynamics. Data were

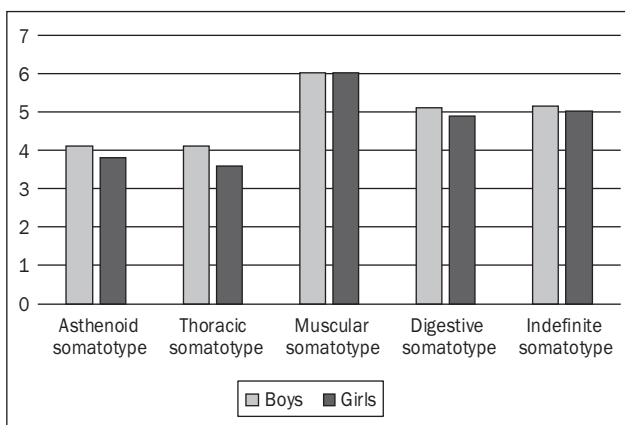


Figure 1. Comparative characteristics of peak indicators of the bone component of the body in respondents aged 7 years

published by M.A. Bari et al. [21] according to which the determination of ST in children of the first childhood age from the standpoint of regular medical examinations within the school helps improve early detection of visual impairments and carry out timely correction of pathologies. The data obtained showed that among visually impaired children examined, more than 80 % had ectomesomorphic ST, which makes this cohort vulnerable in the focus of the development of changes in the visual apparatus. Among the studied variants of ST components (endomorph, mesomorph, and ectomorph), the average values of mesomorphy prevailed, while endomorphy showed the lowest rates in children with visual impairment. Considering the urgency of introducing the study of ST in young children, further research on this topic involves respondents with concomitant pathologies of vision, endocrine system and physical development, since in-line participants did not have background conditions.

The conducted study of body components with correlation of ST variants of children in Algeria did not show significant gender differences in each of the age groups. The study by B. Mohamed et al. [22] emphasized the muscular component, while the current study considered the bone component of the body during development. However, similar to the data obtained for ethnic Kyrgyz children, ethnic Algerian children of the early school age also did not show statistically significant differences in the predominance of fat and muscle components, depending on ST. As in the in-line, the studied body components increased gradiently in parallel with the age of the subjects. The specific distribution of adipose tissue in female respondents was revealed, while the proportional ratio in this age group was similar to male respondents.

L.B. Rokoff et al. [23] also studied the bone component in the focus of anthropometric assessment of the development in the early childhood period, but in addition to the methods used in the in-line study, the methods of dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry minus the mineral density of the bones of the head were used to assess the relationship of total body weight, components of total body weight and components of total fat mass. A similar number of respondents took part in the study — more than 850 children. They were aged 6 to 10 years. The total body weight, especially its fat-free component, showed a positive correlation with bone mineral density. The relationship between trunk fat and bone mineral density turned out to be nonlinear, and with a negative relationship only in children with the digestive ST. Published data suggest that central obesity may correlate with lower bone mineral density only in children with the highest levels of abdominal fat, mainly with the digestive ST. Thus, it is possible to determine the physiological threshold above which the central adipose tissue can become metabolically active and adversely affect the growth and differentiation of bone tissue during the general development of children in the first and second childhood periods [24, 25]. In the in-line study, in male compared to female respondents with asthenoid, thoracic and indefinite ST, this indicator of the bone component increased, but with maximum values in the digestive variant, which correlates with the data obtained by the researcher [23]. Individual indicators of ACBC in male respondents of the examined age group of 4 to 7 years were found to be slightly higher than in

females, which was not revealed in this study using additional imaging techniques and bone analysis. In the age period from 5 to 6 years, the gender characteristics of the peak bone component content did not show statistically significant differences, and there was also no effect of adipose tissue on the bone component in the respondents, which can be included in the further continuation of the study on this topic.

A comprehensive anthropometric study of children is a methodological basis for determining the qualitative characteristics of physical development, which in modern realities is complemented by the capabilities of bioimpedance analysis to assess absolute and relative indicators of the content of fat, muscle, and bone components of the body [26–28]. The obtained results are recommended to be implemented in the practice of specialists in the field of hygiene, pediatrics, and social medicine for the development and improvement of standards (protocols, percentile tables, nomograms) of physical development of the Kyrgyz ethnic population.

Conclusions

The somatic, gastrointestinal and physical status of 800 children of Kyrgyz nationality of both sexes in the early period of childhood was analyzed for the first time by the method of comprehensive anthropometry in combination with bioimpedance analysis. The study revealed a number of specific features of postnatal ontogenetic development for this ethnic group in terms of the dynamics of growth, weight, and size of the physique and its component composition. Individual features of sex- and age-related somatic development and individual variability of morphometric and anthropometric body parameters were also studied. The ACBC in the body of the subjects of both sexes showed unidirectionality in the dynamics of growth from 4 to 7 years. In the studied period of childhood, this index showed maximum values in respondents with muscular somatotype, both boys and girls, which exceeded the indicators of children with asthenoid and thoracic somatotype. The relative content of bone tissue in the body of the examined children was the highest in respondents with a muscular somatotype, and the lowest in thoracic somatotype. From the age of 4 to the age of 7, the relative amount of the bone component in the examined children of all somatypes gradually decreased. This feature was most pronounced in children with asthenoid somatotype and less with muscular somatotype. This study does not confirm the classical theory of increased bone component content in boys during the entire period of the first childhood (from 4 to 7 years) compared to girls. Thus, this study provides new data on the features of the physical development of Kyrgyz children in early childhood in terms of absolute and relative indicators of the content of the bone component. The obtained data can be used to improve the percentile tables of ethnic regions during pediatric monitoring of the development of children aged 4–7 years. Further research of this clinical issue involves the study of a larger cohort of children of both the first and second childhood age.

References

1. Connor J.A., LaGrasta C., Gauvreau K., Porter C., Hickey P.A. Validation of the Complexity Assessment and Monitoring to Ensure Optimal Outcomes (CAMEO II) acuity tool for pediatric critical care nur-

- ing. *Dimensions Crit. Care Nurs.* 2019. 38(3). 153-159. doi: 10.1097/DCC.0000000000000355.
2. Widger K., Medeiros C., Trenholm M., Zuniga-Villanueva G., Streuli J.C. Indicators used to assess the impact of specialized pediatric palliative care: a scoping review. *J. Palliative Med.* 2019. 22(2). 199-219. doi: 10.1089/jpm.2018.0420.
 3. Barbaresi W.J., Campbell L., Diekroger E.A., Froehlich T.E., Liu Y.H. et al. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with complex attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Devel. Behav. Pediatr.* 2020. 41. 35-57. doi: 10.1097/DBP.0000000000000770.
 4. Vlaardingerbroek H., Joustra S.D., Oostdijk W., de Bruin C., Wit J.M. Assessment of nutritional status in the diagnostic evaluation of the child with growth failure. *Horm. Res. Paediatr.* 2023. doi: 10.1159/000530644.
 5. Asheraliev M., Romanova A., Abduvalieva S., Isakova F., Furtikova A. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in pilot regions of the Kyrgyz Republic. *Sci. Heritage.* 2022. 84. 46-50. doi: 10.24412/9215-0365-2022-84-2-46-50 (in Russian).
 6. Abdyganiev N.A., Belov G.V. Dynamics of physical development and functional reserves for schoolchildren of high-mountain villages in the South Kyrgyzstan. *Sci. New Technol. Innovations Kyrg.* 2020. 2. 40-46. doi: 10.26104/NNTIK.2019.45.557 (in Kyrgyz).
 7. Shalabaeva B.S., Kabylova E.T., Isakova F.B. Assessment of physical development of school children Kyrgyzstan. *Matern. Child Health.* 2019. 4. 10-24.
 8. Esparza N.C.M., Garibay E.M.V., Haro A.L., Velarde E.R. Relationship of anthropometric indexes and indicators of body composition by arm anthropometry on hospitalized pediatric patients. *Hosp. Nutr.* 2019. 36(3). 611-617. doi: 10.20960/nh.2309.
 9. Fazeli M., Mohammad-Zade M., Darroudi S., Meshkat Z., Moslem A. et al. New anthropometric indices in the definition of metabolic syndrome in pediatrics. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2019. 13(3). 1779-1784. doi: 10.1016/j.dsx.2019.03.032.
 10. Sila S., Trivić I., Pavić A.M., Niseteo T., Kolaček S., Hojsak I. Nutritional status and food intake in pediatric patients with inflammatory bowel disease at diagnosis significantly differs from healthy controls. *Eur. J. Pediatr.* 2019. 178. 1519-1527. doi: 10.1007/s00431-019-03443-3.
 11. Mahaffey R., Le Warne M., Morrison S.C., Drechsler W.I., Theis N. Concurrent validity of lower limb muscle strength by handheld dynamometry in children 7 to 11 years old. *J. Sport. Rehabil.* 2022. 31(8). 1089-1094. doi: 10.1123/jsr.2021-0273.
 12. Van Brussel M., Bongers B.C., Hulzebos E.H., Burghard M., Takken T. A systematic approach to interpreting the cardiopulmonary exercise test in pediatrics. *Pediatr. Exercise Sci.* 2019. 31(2). 194-203. doi: 10.1123/pes.2018-0235.
 13. Göz M., Sert C., Hazar A., Aydın M.S., Kankılıç N. Bioelectrical impedance analysis for monitoring fluid and body cell mass changes in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* 2020. 35(1). 16-21. doi: 10.21470/1678-9741-2019-0152.
 14. Kubo A., Murata S., Abiko T., Tanaka S. The relationship between children's somatotypes, motor examination results, and motor skills: assessing 6- to 10-year-olds. *J. Phys. Ther. Sci.* 2022. 34(7). 492-496. doi: 10.1589/jpts.34.492.
 15. Silventoinen K., Maia J., Jelenkovic A., Pereir S., Gouveia É. et al. Genetics of somatotype and physical fitness in children and adolescents. *Am. J. Hum. Biol.* 2021. 33(3). e23470. doi: 10.1002/ajhb.23470.
 16. Sattarov A.E., Keneshbayev B.K., Dzholdosheva S.J., Dzholdosheva G.T. Somatic characteristics of children and boys: anthropogeno-technogenic zone of Kyrgyzstan. *J. Anat. Histopathol.* 2015. 4(1). 9-14.
 17. Andrade L.D., Vilca N.G., Figueroa M.I., Martinez J.I., Alfaro Gómez E.L., Dipierri J.E. Somatotype altitudinal variation and its relationship with the nutritional status of children in the Jujuy province, Argentina. *Am. J. Hum. Biol.* 2023. doi: 10.1002/ajhb.23910.
 18. Rahmawati N.T., Hastuti J. Secular change in body size and somatotype of Indonesian children aged 7-15 years (1999-2019). *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2021. 9(E). 419-427. doi: 10.3889/oam-jms.2021.6154.
 19. Japhet L.B., Mbadugha C.C., Sunday O.G. Somatotype distribution of schoolchildren in Port-Harcourt Metropolis, Nigeria. *Anat. J. Afr.* 2023. 12(1). 2303-2313. doi: 10.4314/aja.v12i1.7.
 20. Zhanybek K., Klochkova S.V., Seitova A.S., Sakibaev K.Sh. Evaluation of constitutional, age and gender features of the muscular component of the body in Kyrgyz children of 4-7 years of age. *Bull. Int. Univ. Kyrgyz.* 2019. 2(39). 127-131.
 21. Bari M.A., Alghazal H.A.H., Mir H.N., Husain M. Somatotype characteristics of school going children with visual disabilities. *Indian J. Publ. Health Res. Devel.* 2019. 10(11). 513-518.
 22. Mohamed B., Nacer A., Boufaden O., Belghrissi A. Somatotype in 6-12-year-old West of Algeria primary schoolchildren. *Ukr. J. Med. Biol. Sports.* 2019. 4(5). 353-359. doi: 10.26693/jms04.05.353.
 23. Rokoff L.B., Rifas-Shiman S.L., Switkowski K.M., Young J.G. et al. Body composition and bone mineral density in childhood. *Bone.* 2019. 121. 9-15. doi: 10.1016/j.bone.2018.12.009.
 24. Sharova O., Smiyani O., Borén T. Immunological effects of cerebral palsy and rehabilitation exercises in children. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021. 18. 100365.
 25. Svyatova G.S., Abil'dinova G.Zh., Berezina G.M. The frequency, dynamics, and structure of congenital malformations in populations under long-term exposure to ionizing radiation. *Genet.* 2001. 37(12). 1696-1704.
 26. Zharmakhanova G., Syrlybayeva L., Nurbaulina E., Baikadamova L., Eshatayeva G. Inborn errors of fatty acid metabolism (review). *Georg. Med. News.* 2020. 303. 161-167.
 27. Sobczak-Kupiec A., Olender E., Malina D., Tyliczszak B. Effect of calcination parameters on behavior of bone hydroxyapatite in artificial saliva and its biosafety. *Mater. Chem. Phys.* 2018. 206. 158-165.
 28. Ayazbekov A., Nurkhasimova R., Khudaibergenova S.S., Zhunussov D., Zulpukharov A. Puberty Start of Girls Residing in Urban and Rural Areas of the Turkestan Region. *Adv. Gerontol.* 2022. 12(1). 47-55. doi: 10.1134/S2079057022010040.

Received 20.09.2023

Revised 01.11.2023

Accepted 03.11.2023 ■

Information about authors

K. Zhanybek kyzy, Senior Lecturer at the Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: kanykeizhanybek@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0001-5486-0186>.
 K. Sakibaev, PhD in Biology, Assistant Professor at the Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: kyialbeksakibaev@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0001-7303-1252>.
 A. Sattarov, PhD in Biology, Assistant Professor at the Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: absamat.sattarov@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-1366-9827>.
 G. Dzholdosheva, Senior Lecturer at the Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: G.Dzholdosheva@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0008-1683-2289>.
 E. Zholdosheva, Lecturer at the Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic; e-mail: Zholdosheva@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-3569-7978>.

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.

K. Zhanybek kyzy, K. Sakibaev, A. Sattarov, G. Dzholdosheva, E. Zholdosheva
Faculty of Medicine, Osh State University, Osh, Kyrgyz Republic

Абсолютний уміст кісткової складової в організмі киргизьких дітей із різними соматотипами в ранньому дитинстві

Резюме. Актуальність. Поліпшення педіатричного спостереження в усьому світі та в Киргизстані має важливе значення для раннього виявлення проблем розвитку та моніторингу нормальних фізичних параметрів. **Метою дослідження** було вивчити показники кісткового складу в дітей киргизької національності обох статей у ранньому дитинстві. **Матеріали та методи.** За допомогою анатомо-антропометричних методів та біоімпедансного аналізу обстежено 800 пацієнтів віком від 4 до 7 років. **Результати.** Виявлено, що абсолютний уміст кісткової складової у хлопчиків віком 4 роки коливається від 3,24 до 5,17 ($4,10 \pm 0,01$) кг, 5 років — від 3,27 до 5,81 ($4,26 \pm 0,01$) кг, 6 років — від 3,34 до 5,87 ($4,39 \pm 0,01$) кг і 7 років — від 3,23 до 6,02 ($4,59 \pm 0,01$) кг.

Абсолютний показник кісткової складової в чотирирічних дівчаток має індивідуальну варіабельність 3,04–5,17 ($3,97 \pm 0,01$) кг, п'ятирічних — 3,27–5,61 ($4,20 \pm 0,01$) кг, шестирічних — 3,34–5,77 ($4,34 \pm 0,01$) кг і семирічних — 3,43–6,02 ($4,40 \pm 0,01$) кг. **Висновки.** Найвищий вміст кісткової тканини спостерігався в осіб із м'язовим соматотипом, а найнижчі значення зафіксовано при астеноїдному і грудному соматотипах як у хлопчиків, так і в дівчаток. Хлопчики мали вище значення кісткового компонента у віці 4 і 7 років.

Ключові слова: постнатальний онтогенез; фізичний розвиток; педіатричне спостереження; вікові норми розвитку; антропометрія; біоімпедансне обстеження

Development of allergy to LTP in children and adults

Abstract. Background. The importance of issue is the rising incidence of allergies to volatile organic compounds, particularly in children and adults. This necessitates understanding the causes, risk factors, and methods for prevention and treatment. The purpose of the study was to clarify the relationship between the development of allergy to lipid transfer proteins (LTP) and various environmental influences, nutrition and the immune state of the body. **Materials and methods.** To achieve goal, the following research methods were used: content analysis of the database of medical organizations, the method of a representative sample and quantitative examination. In the practical part of the study, we used the Immuno Solid-phase Allergen Chip test. **Results.** The study results demonstrated adverse reactions in both children and adults with LTP allergies. Peach (*Prunus persica*) was identified as an allergenic product. It was found that childhood is a particularly sensitive period for the development of allergic reactions to LTP due to incomplete immune development. Additionally, the peculiarities of food allergy were investigated, taking into account its connection with antibodies and cause-and-effect relationships. **Conclusions.** Sensitization to lipid transfer proteins occurs in various groups, including children and adults, and depends on the sources of exposure.

Keywords: protein; sensitization; age categories; immune reaction; symptoms

Introduction

The relevance of the article on the development of allergy to lipid transfer proteins (LTP) in children and adults is due to the growing prevalence of allergic diseases among the population. Modern science confirms an increase in cases of allergic reactions to plant proteins, in particular LTP, which requires a deep understanding of their clinical manifestations, diagnosis and proper treatment. Lipid transfer proteins are an important component of plant foods such as vegetables, fruits, nuts, and grains. These proteins play a key role in the transfer and storage of lipids in plant cells. Their presence helps ensure an optimal balance of lipids in plant organisms, which is important for the proper function and development of plants [1].

L. Cala et al. [2] also indicate that lipid transfer proteins constitute an important class of proteins involved in various processes such as cuticular wax synthesis, lipid metabolism and adaptation to environmental changes and stress conditions. The authors also note that the differential expression of LTP genes occurs as a strategy for inducing the tolerance mechanism in plants in both biotic and abiotic stress conditions. Meanwhile, K. Buczylo [3] in his research determined that some types of LTP are crucial for brain function, as they help transport lipids necessary for the construction

of nerve cell membranes and for the synthesis of myelin, which isolates nerve fibres.

A special feature of lipid transfer proteins is their extreme resistance to heat and the effects of enzymes involved in digestion. This stability results in the preservation of the structure and function of these proteins during processing and cooking. However, this aspect causes serious concern among scientists, since the influence of lipid transfer proteins on the human body is of increasing importance [4]. According to M.I.T. Silva et al. [5], allergy to lipid transfer proteins can have very serious consequences. Firstly, it can provoke cross-hypersensitivity, when the body perceives these proteins as a threat and reacts to them with allergic reactions. In addition, there is a potential threat of direct life risk. The authors note that sometimes an allergic reaction to these proteins can be so severe that it causes anaphylactic shock, an extremely dangerous condition that can lead to death if emergency medical care is not provided.

Allergy to lipid transfer proteins can manifest itself in various symptoms that vary from mild to serious. Typical symptoms include itching, swelling of the face, lips, and eyelids. Respiratory symptoms of LTP allergy may include rhinitis, sneezing, and coughing. In some cases, allergy to LTP can cause gastrointestinal symptoms such as hyperaemia of

the oral cavity, stomach cramps, abdominal pain, vomiting, or diarrhoea [6]. A. Wawrzencyk et al. [7] determined that allergy to LTP can develop at any age, including childhood and adulthood. In some children, the allergy to LTP may disappear with age, and in others it may remain throughout life. In turn, in own research on the effect of allergy to LTP in children, A. Cieluch et al. [8] state that the child's body may be particularly prone to allergic reactions due to the incompleteness of the immune system. Children may show symptoms of allergy to LTP such as itching, red patches on the skin, swelling, tearing, and swelling of the face.

K. Włodarczyk et al. [9] determined in his work that in adults, allergy to LTP can also develop, even if it was not observed before. People who have already had other types of allergic reactions may be more prone to developing allergy to LTP. The authors indicate that symptoms may be similar to those in children, but may also include cough, difficulty breathing, and other signs of an allergic reaction. In connection with the above, a study was conducted comparing the development of allergies to volatile and pollen allergens (LTP) in children and adults. This allows for a better understanding of the mechanisms for the development of special reactions to LTP and the use of ways to prevent and treat these diseases.

The study sought to elucidate how the development of allergy to LTP is influenced by various environmental factors, dietary habits, and the immune status of an individual's body.

Materials and methods

To solve the tasks and obtain the necessary data for the analysis of the development of allergy to LTP in children and adults, a number of appropriate methods were used. The work uses the method of content analysis of the database of medical organizations, the method of representative sampling and the method of quantitative examination. One of the key components was the chosen method of general content analysis of the international database of medical organizations, including the World Health Organization (WHO) and Global Health 50/50. Using this method, all available published materials on the topic of interest were searched and analysed. The results of studies conducted in large centres, hospitals, and universities were also included in the analysis. Statistical observational data were obtained, which were used to assess the dimensions of the problem and analyse situations in different regions of the world.

The study was conducted at the Department of Allergology, Clinical Immunology and Internal Medicine at the University of Wrocław (Poland) in 2023. Two hundred and eighty-four participants of different age groups (3–14 years— 126 participants, 22–55 years — 158 participants) were selected. They had aerogenous allergy diagnosed on the basis of anamnesis and positive skin prick tests and developed adverse symptoms after eating food. Gender diversity was described as follows: 145 women and 139 men from different regions of Poland. The authors of the study used the method of quantitative examination, which made it possible to carefully study the aspects of food allergy. It was investigated how antibodies interact with LTPs, in particular, taking into account their specificity and response to external

factors. Specific antibodies that can interact with LTPs and the nature of this interaction are presented. In addition, the method helps generalize the cause-and-effect relationships associated with antibodies and the development of food allergies. This information can help reveal how antibodies affect the development of allergic reactions, better understand the mechanisms of food allergy and the possibilities of influencing this process for future research and treatment.

For each study participant, venous blood was drawn from the ulnar vein using a closed BD Vacutainer K3E system into an anticoagulant-free tube. The obtained tubes of blood samples were centrifuged at 3500 rpm for 15 minutes at room temperature using an Eppendorf model 5424 centrifuge. The obtained serum was distributed into Eppendorf tubes and stored at -15°C for further analyses. Immune test was used for semiquantitative determination of immunoglobulin E (IgE) levels in Immuno Solid-phase Allergen Chip (ISAC). The solid phase of this test was provided by the surface of the plate on which 112 components (43 native and 69 recombinant) arranged in triplets were adsorbed. The ISAC test was performed according to the manufacturer's instructions.

Before testing, the stored serum was thawed. Using a pipette, 20 μl of serum was applied to one of the four test fields available on the chip. After incubation for 120 minutes at room temperature in a humid chamber, the chip with serum was washed with a washing solution for 10 minutes, then with demineralized water for 5 minutes and dried. A solution containing fluorescently labelled secondary antibodies to human IgE was applied to the test field of the chip. After incubation for 60 minutes in a humid chamber, the chip was prepared for reading by washing with solution A and demineralized water and then completely dried. The surface components of the allergen interacted with specific antibodies present in the serum sample. Specific IgE antibodies bound to the support surface were demonstrated by adding fluorescently labelled human IgE antibodies. The level of fluorescence was quantified using GenePix 4100A Microarray Scanner (Molecular Devices LLC). The scanner was calibrated according to the ISAC test procedures.

Scanner parameters were determined in the test plate measurement procedure. The obtained values of antibody levels were expressed in standardized units of ISU-E (standardized unit of ISAC for specific IgE). The measured values ranged from 0.3 to 100 ISU-E, where values ≥ 0.3 ISU-E were considered as positive results. The method of representative random sampling was used to form a group of people with specific and not random characteristics. It involves defining a group of participants and their subsequent selection from the general population. This approach allows studying a certain subgroup of the population, provides an opportunity to obtain valuable data and the necessary information about the impact of allergy to LTP on the general condition of the respondents. It also allows revealing the relationship between the development of allergy to LTP and various environmental factors, nutrition, genetic features and the state of the body's immune system. Within the framework of this study, a mass survey of a representative sample of people in Poland was conducted using a carefully developed approach

to sample formation and a questionnaire created in advance. The survey was conducted using the Internet service SurveyPlanet. An important aspect of this study was ensuring the confidentiality and anonymity of the participants, which facilitated open and honest responses. All research was conducted in accordance with ethical standards, data from persons under 18 years of age was collected with the permission and help of parents.

Results

According to the WHO, food allergy to LTP occurs in 1.5–10.8 % of the world's population, and this indicator is growing rapidly. In most cases, food allergies are diagnosed in childhood, but about 28 % are first diagnosed in adulthood. Identifying cases of food allergy can be difficult due to confusion with food intolerance, which often causes less severe gastrointestinal reactions to certain foods. The process of diagnosing food allergies varies from country to country. In addition to individual reactions to cow's milk and egg, which are among the most common manifestations of food allergy in children regardless of geographic location, the variability of food allergy patterns in the United States, Europe, and Asia shows differences, reflecting the diversity of food consumption in different countries. The occurrence of reactions to fruits due to cross-sensitization with allergies to inhaled allergens is a common phenomenon in Europe.

In cases of food allergy caused by cross-reactions with plant pollens, initial sensitization to wood pollen allergens leads to a chronological interaction with homologous allergenic structures present in fruits. In Northern Thailand, shrimp, cow's milk, fish, eggs, and ant eggs were found to be among the five most common foods that often trigger food preferences among children, with shrimp being the most common food allergen. On the other hand, in India, food allergy is more associated with a comfort reaction to peas, reflecting the type of South Asian diet that includes many legumes. Food triggers that initiate a significant effective response in Asia have been reported to be due to both common and specific components of the Asian diet, including fish, shellfish, buckwheat, bird's nest, and mother's milk.

About 35 million people in the United States suffer from food allergies, and each year approximately 300 thousand

people seek emergency medical care for allergic reactions to food. Food allergies are particularly high among young adults, with approximately one in 13 children in the United States experiencing this problem, and more than 40 % of children with food allergies are allergic to more than one food. According to the Global Health 50/50, the UK, Denmark, Norway, and Australia are countries with a high prevalence of childhood food allergies. Australia has the highest number of children under 5 years of age with a confirmed food allergy, with more than 12 % of children aged 12 months and approximately 5 % of children aged 4 years experiencing this phenomenon. The prevalence of specific types of allergies also varies. For example, peanut allergy spread among children at different periods of life: at the age of 12 months, it was 3.5 %, after four years, this indicator decreased to 2 %. Egg allergy was also common, with a value of 9 % at 12 months and a decrease to 1.5 % at four years. Sesame allergy selection was less extensive, with a rate of 1.8 % at 12 months and 1.4 % at four years.

These data indicate additional need and research into strategies to develop effective prevention and management of food allergies in early childhood. Parents, medical specialists and society need to maintain attention to this issue regarding children's health, taking into account their individual needs. For a more detailed analysis of necessary reactions to the LTPs in children and adults, an additional study was conducted among 284 people with allergies (126 children and 158 adults) living in Poland. The research approach included a survey aimed at identifying specific signs and symptoms of allergy to LTPs. It included analysing various aspects of the reactions to these proteins such as skin manifestations, respiratory and gastrointestinal symptoms. This approach will help increase the volume of information and gain a deeper understanding of the prevalence of these reactions. Based on the data of the first survey, adverse reactions were found in children and adults allergic to LTP (Table 1).

According to the results of the first survey, most research participants primarily indicated clinical manifestations such as itching and rash (25 cases in children, 31 cases among adults), diarrhoea (25 children and 29 adults) and respiratory complications (19 cases in children and 33 among

Table 1. Adverse reactions in subjects allergic to LTP

| Symptoms of allergy to LTP | Children | Adults |
|-------------------------------|----------|--------|
| Itching and crusting | 25 | 31 |
| Angioneurotic syndrome | 17 | 19 |
| Respiratory symptoms | 21 | 22 |
| Vomiting | 14 | 19 |
| Muscle spasms | 7 | 8 |
| Heartburn | 18 | 23 |
| Complicated breathing | 19 | 33 |
| Hyperaemia of the oral cavity | 12 | 17 |
| Stomach spasms | 22 | 26 |
| Diarrhoea | 25 | 29 |

adults). On the other hand, less common adverse reactions were muscle spasms (7 cases among children and 8 among adults), hyperaemia of the oral cavity (12 children and 17 adults) and vomiting (14 children and 19 adults). It is worth noting that 42 % of surveyed children and 43 % of adults reported the presence of more than one undesirable symptom, which indicates the multiplicity of manifestations in allergy to LTP. Based on the data of the second survey, products were identified that provoke certain adverse reactions in children and adults allergic to LTP (Table 2).

The analysis of the second stage of the survey demonstrated that adverse reactions were most often detected after the consumption of peaches (specifically, 21 cases among children and 27 cases in adults), nuts (20 children and 23 adults) and oranges (19 cases in children and 25 in adults). Manifestations of an allergic reaction were most rarely observed after consumption of peas (11 children and 15 adults), corn (13 cases in children and 16 in adults) and tomatoes (12 children and 16 adults). Additionally, 28 % of children and 27 % of adults reported more than one allergic reaction to different foods. The authors used a methodological approach based on a detailed study of specific aspects of food allergy. It involved the interrelationships between antibodies and the causal relationships underlying this pathological process. In particular, the analysis of the interaction of anti-

bodies with LTPs was carried out, taking into account their specificity and reaction to various external factors.

The results of the study are shown in Table 3, where specific antibodies that showed the ability to interact with LTPs are presented. It contains information about the nature of the interaction, possible places of communication and other important parameters characterizing this interaction.

The results of the conducted clinical diagnosis showed that the investigated components of LTPs have a noticeable variation in their sizes and the number of bends. Also, specific components such as Tri a 14 and Ara h 9 are distinguished by a significant number of deflections — 14 and 9, respectively. Analysis of average indicators for children and adults showed significant differences between them. For example, in case of the Ole e 7 component, the average score for adults is 8.4, which corresponds to a relatively low average score for children of 5.2. Standard deviations showed considerable scatter in the data, particularly evident in the adult Jug r 3 and Art v 3 components. Some components also show significant differences in mean scores between children and adults. For example, the difference in mean Cor a 8 is 0.7 for children and 1.7 for adults. Moreover, several components have an extreme value — Tri a 14 has the highest number of deflections (14) and Ole e 7 shows the lowest average value (0.7) among

Table 2. Number of subjects allergic to LTP who reported adverse reactions to specific products

| Products | Children | Adults |
|----------|----------|--------|
| Tomatoes | 12 | 16 |
| Apples | 17 | 21 |
| Apricots | 18 | 22 |
| Corn | 13 | 16 |
| Grape | 17 | 22 |
| Plums | 14 | 15 |
| Peaches | 21 | 27 |
| Oranges | 19 | 25 |
| Nuts | 20 | 23 |
| Pea | 11 | 15 |

Table 3. Descriptive statistics for the levels of specific IgE related to LTP

| Components of LTP | Number of patients | | Average indicator | | Standard deviation | | Minimum | | Maximum | |
|-------------------|--------------------|--------|-------------------|--------|--------------------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Children | Adults | Children | Adults | Children | Adults | Children | Adults | Children | Adults |
| Pair j 2 | 8 | 12 | 7.2 | 8.3 | 5.6 | 5.3 | 0.6 | 0.7 | 14.5 | 15.9 |
| Pla a 3 | 15 | 20 | 5.1 | 5.7 | 6.2 | 5.5 | 1.5 | 1.3 | 23.5 | 23.2 |
| Jug r 3 | 4 | 7 | 2.8 | 6.1 | 6.8 | 7.1 | 3.1 | 0.5 | 31.7 | 16.3 |
| Pru p 3 | 11 | 10 | 1.5 | 7.2 | 7.7 | 4.9 | 0.9 | 0.3 | 23.4 | 19.3 |
| Art v 3 | 11 | 12 | 4.1 | 7.2 | 9.2 | 9.3 | 0.3 | 0.2 | 16.3 | 24.4 |
| Ole e 7 | 5 | 8 | 5.2 | 8.4 | 0.7 | 0.4 | 0.7 | 0.5 | 14.3 | 33.6 |
| Cor a 8 | 6 | 10 | 6.5 | 7.2 | 7.3 | 6.8 | 2.1 | 2.3 | 18.3 | 21.5 |
| Ara h 9 | 9 | 14 | 6.1 | 5.5 | 9.1 | 8.2 | 1.6 | 2.6 | 21.9 | 23.9 |
| Tri a 14 | 11 | 15 | 8.1 | 8.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 1.5 | 24.1 | 26.4 |

children. The results of this study emphasize the importance of taking into account variational aspects and age characteristics when analysing the necessary reactions to LTPs. These achievements can have a significant impact on the further study of the mechanisms of free reactions and the development of appropriate clinical approaches to their diagnosis and treatment.

The cause-and-effect relationships of antibodies and the development of food allergy display a mosaic of the influence of antibodies on the pathogenesis of a given allergic reaction, in particular, highlighting key elements that can contribute to the development or suppression of allergic responses. From this point, the authors selected 80 children and 108 adults as participants of the general study, which became the object of an in-depth clinical analysis. The suitability of the age categories of the participants in the selection was based on their vulnerability to the development of food allergies and the importance of obtaining representative data for further analysis.

Summarizing the obtained results, it can be noted that sensitization to LTP is manifested in different groups, including children and adults, and depends on the sources of interaction. The number of sensitized persons changes, in particular, due to the nature of contact with LTP. In the context of age dynamics, a difference between children and adults appears. The number of sensitized adults may exceed the number of sensitized children, especially when LTP is inhaled or inhaled and ingested with food (Table 4). The obtained data can also be significant in assessing the risk of comfort reactions among a group of persons who frequently contact allergens, for example, in everyday life or in professional fields. The obtained data can be used to compare the reactions of children and adults to different sources of LTP. The comparison may help detect variations in responses depending on age groups, which may be relevant for further research.

Table 4. LTP-sensitizing sources

| A type of sensitizing LTP | Children | Adults |
|---------------------------|----------|--------|
| LTP inhalation + food | 42 | 51 |
| LTP inhalation | 24 | 34 |
| LTP food | 14 | 23 |

Discussion

The consequence of insufficient research is the limited availability of data on the development of new food allergies in patients allergic to LTP. The report by E. Albert et al. [10] stands out as the only study aimed at evaluating the manifestation of this phenomenon. The scientific work of the authors also reveals this problem, finding out that 28 % of the studied patients develop new allergies to plant food. These results are synchronized with data from I.J. Skypala et al. [11], where 33 % of patients (21/66) were found to be allergic. It is a contribution that emphasizes the importance of highlighting this aspect in relevant studies and provides a broader understanding of the relationship between allergic reactions and allergy to LTP.

S. Scheurer et al. [12] investigated whether LTP allergy manifests clinically as severe anaphylactic reactions or less severe such as oral allergy syndrome (OAS). In patients with asymptomatic IgE reactivity to LTP, skin symptoms are most common (79 %), followed by OAS (69 %), respiratory problems (44.8 %) and gastrointestinal symptoms (22.1 %). An anaphylactic reaction occurred in 25 % of patients allergic to LTP. Similar results can be seen in the conclusions of E. Munoz-Osores et al. [13]. In their study, LTP allergy presented with the following symptoms: OAS in 81.2 % of participants, urticaria in 59.9 %, gastrointestinal symptoms in 48.6 %, and anaphylaxis in 72.1 %.

In turn, A. Anagnostou [14] showed that the results of IgE testing indicated a prevalence of sensitization of 22.4 % of patients to Ara h 9, 21.2 % to Art v 3, and 33.6 % to Pla a 3. Frequent co-sensitization and corresponding IgE reactivity were also observed. Of the 32 patients with LTP-related allergy, 9 reported symptoms after consumption of celery stalks, which mainly manifested as OAS. Extensive IgE cross-reactivity was observed between Ara h 9, Art v 3 and Pla a 3 with varying degrees of inhibition by individual patient sera. Modelling LTP monosensitization in a mouse model indicated the development of more congruent antibody specificities between Ara h 9 and Art v 3. It is worth noting that the biologically relevant cross-reactivity of mouse IgE was limited to the latter and differed from epitopes Pla a 3. Analysis of endolysosomal LTP processing showed the generation of similar clusters, which probably represent T-cell peptides. These results are quite accurately confirmed by the study cited above [15].

I.J. Skypala et al. [16] and J.B. Lopes et al. [17] in conclusions of their research stated that flowering fruits and nuts are the foods that most commonly cause allergic reactions in the context of LTP, even in cases of emerging types of plant food allergy. This trend may indicate the evolution of the pathology in these patients. According to the authors, this problem is relevant, because clinicians should approach the selected diet to avoid allergy to LTP individually. It is important to note that it is not necessary to limit the consumption of all LTP-allergic foods to the same extent, but instead to recommend choosing the foods most frequently consumed by the patient when creating a diet to prevent LTP-allergic reactions. Additional dietary restrictions should be considered based on patient risk stratification, as severity or response to a new plant-based food cannot be predicted. With this in mind, for those patients who already have a systemic reaction to peach skin, but who tolerate other parts of the peach (including the flesh) well, it may be sufficient to avoid peach skin and use epinephrine autoinjection as needed. However, when travelling to mountains, rural areas, or other remote locations, these patients should strictly avoid consuming foods that cause an allergic reaction to nonspecific lipid transfer protein and be careful with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other cofactors. This is important because there may be a situation where access to emergency medical care will be limited and patients' quality of life will deteriorate.

Peach is the most common cause of allergy associated with LTP. In the above study, individuals allergic to LTP most often reported adverse reactions after eating peach,

apple, or tree nuts. Research conducted by B. Olivieri et al. [18] confirmed the same situation with the five foods that most frequently caused symptoms in LTP allergy patients, and these results are consistent with those obtained in the study. In the work of R. Asero et al. [19], the most common sensitizing foods were peach (98 %), walnut (55 %), apple (49 %), hazelnut (45.3 %) and peanut (38.1 %). Such a close affinity of the data indicates the objectivity of both studies. Q.J. Gomes et al. [20] and F. Yatribi et al. [21] revealed that the management of patients with LTP allergy is a complex task that presents a serious challenge both to allergists and to the allergic population itself. The crux of the problem is that LTP is a panallergen, in other words, a universal protein that is widely found in plant products and has a wide spectrum of cross-reactivity, as well as very diverse clinical manifestations [22]. This often causes life-threatening allergic reactions. A complicating factor is that patients who are sensitized to homologous LTPs in other plant products may eventually develop severe or even fatal allergic reactions from simple sensitization (without manifesting clinical symptoms) [23, 24]. This situation has significant implications for dietary recommendations given to patients with LTP allergy. Such data are fully confirmed by the study cited above.

Research by R. Asero et al. [19] proves that LTPs have a key role in food allergy in the Central European population, causing severe allergic symptoms. Patients from central and northern parts of Europe, where first sensitization to Bet v 1 usually occurs through the respiratory tract, often show only mild symptoms after consumption of plant foods. In these cases, food allergy of plant origin is a consequence of interaction with proteins related to Bet v 1, causing allergic cross-reactions due to the high level of sequence homology with Bet v 1. In contrast, allergic reactions to plant-based foods in Southern Europe are usually accompanied by systemic reactions due to primary sensitization to LTP. These proteins are very potent allergens and often cause severe reactions. Thus, two main approaches to plant food reactions can be identified depending on geographic location: one associated with mild allergic symptoms and cross-reactions due to protein homology, and the other associated with severe systemic reactions due to exposure to potent LTP allergens [25, 26]. This is confirmed by research conducted at the Department of Allergology, Clinical Immunology and Internal Medicine at the University of Wrocław. Given the increasing prevalence of allergic reactions to plant foods and the difficulty of clinical management of such conditions, the findings of the authors and colleagues emphasize the need for further research aimed at revealing the molecular mechanisms underlying these allergic reactions, as well as the development of more accurate methods of diagnosis and effective treatment strategies.

Conclusions

In a study of 284 people with allergies (126 children and 158 adults) in Poland, a certain variation was found in the sizes and number of probes of the studied components of LTPs. Specific components such as Tri a 14 and Ara h 9 were distinguished by numerous deviations: 14 and 9, respectively. A comparative analysis of average indicators for children and adults shows significant differences between them. For

example, for the Ole e 7 component, the average score for adults was 8.4, while the score for children was significantly lower, at 5.2. For the use of standard deviations, the scatter in the data was noticeable, with the Jug r 3 and Art v 3 components for adults being particularly prominent. The study also showed that adverse reactions after consumption of various foods containing components of LTPs were quite extensive. Most cases occurred after the consumption of peaches (21 cases among children and 27 in adults), nuts (20 children and 23 adults), and oranges (19 cases in children and 25 among adults).

These results testify to the importance of considering variational aspects and age-specific features when analysing reactions to LTPs. They can influence the understanding of the development of necessary reactions and contribute to the further improvement of clinical approaches to the diagnosis and treatment of food allergy. In conclusion, the study provides a rationale for an individualized approach to the diagnosis and treatment of allergies to LTPs. The practical significance of this study is realized in the development of more effective strategies for the diagnosis and treatment of LTP food allergy. These data can be used to develop individualized approaches to the treatment of a person with common clinical symptoms and manifestations of individual reactions. In addition, the research indicates the need for further study of the interaction between additional components of LTPs and their role in the emergence of necessary reactions.

References

1. Gomes J.Q., Lopes J.B., Sousa M.J., Cadinha S., Ferreira A.R. Allergy to lipid transfer protein and omega-5-gliadine in patients with cofactors. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2023. 31(2). 137-149.
2. Cala L., Ukleja-Sokolowska N., Graczyk M., Zbikowska-Gotz M., Lis K., Bartuzi Z. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis (FDEIA) in a nectarine-sensitized patient — case study. *Alergia Astma Immunologia*. 2021. 26(4). 96-99.
3. Buczyłko K. A new dimension of the lipid transfer protein syndrome — attention to sex, drugs and alcohol. *Alergologia Polska — Polish Journal of Allergology*. 2021. 8(4). 160-168.
4. Barni S., Caimmi D., Chiera F., Comberiat P., Mastrorilli C. et al. Phenotypes and endotypes of peach allergy: what is new? *Nutrients*. 2022. 14(5). 998.
5. Silva M.I.T., Paulino M., Costa C., Duarte F.C., Barbosa M.P., Santos M.C.P. LTP syndrome: characterization of the clinical and molecular sensitization profile — ALEX MacroArray method. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*. 2021. 29(4). 253-262.
6. Kang W., Zhang J., Li H., Yu N., Tang R. et al. Quantification of major allergens in peach based on shotgun proteomics using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *LWT*. 2022. 160. 113234.
7. Wawrzenczyk A., Zbikowska-Gotz M., Wawrzenczyk A., Bartuzi Z. Sensitisation to lipid transfer proteins in pollen-allergic adults with food allergy. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2020. 37(4). 508-512.
8. Cieluch A., Uruska A., Nowicki M., Wysocka E., Grzelka-Wozniak A. et al. Suppression of serum lipid transfer proteins involved in high-density lipoprotein cholesterol metabolism by intensive insulin therapy in the first year of type 1 diabetes mellitus: prospective InLipoDiab1 study. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2021. 31(4). 1219-1226.

9. Włodarczyk K., Smolinska B., Majak I. Tomato allergy: the characterization of the selected allergens and antioxidants of tomato (*Solanum lycopersicum*) — a review. *Antioxidants*. 2022. 11(4). 644.
10. Albert E., Walsemann T., Behrends J., Jappe U. Lipid transfer protein syndrome in a Northern European patient: an unusual case report. *Frontiers in Medicine*. 2023. 10. 1049477.
11. Skypala I.J., Asero R., Barber D., Cecchi L., Perales A.D. et al. Non-specific lipid-transfer proteins: allergen structure and function, cross-reactivity, sensitization, and epidemiology. *Clinical and Translational Allergy*. 2021. 11(3). e12010.
12. Scheurer S., van Ree R., Vieths S. The role of lipid transfer proteins as food and pollen allergens outside the Mediterranean area. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2021. 21. 7.
13. Munoz-Osores E., Aguirre J., Concha S., Borzutzky A., Hoyos-Bachiloglou R. Lipid transfer protein allergy and anaphylaxis in children. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023. 130(4). 520-522.
14. Anagnostou A. Lipid transfer protein allergy: an emerging allergy and a diagnostic challenge. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023. 130(4). 413-414.
15. Ridolo E., Pucciarini F., Kihlgren P., Barone A., Nicoletta F. et al. Lipid transfer protein syndrome: how to save a life through careful education. *World Allergy Organization Journal*. 2022. 15(9). 100683.
16. Skypala I., Bartra J., Ebo D.G., Faber M.A., Fernandez-Rivas M. et al. The diagnosis and management of allergic reactions in patients sensitized to non-specific lipid transfer proteins. *Allergy*. 2021. 76(8). 2433-2446.
17. Lopes J.B., Santa C., Valente C., Presa A.R., Sousa M.J., Ferreira A.R. Allergy to lipid transfer proteins (LTP) in a pediatric population. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2023. 55(2). 86-93.
18. Olivieri B., Stoenchev K., Skypala I.J. Anaphylaxis across Europe: are pollen food syndrome and lipid transfer protein allergy so far apart? *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2022. 22(5). 291-297.
19. Asero R., Pravettoni V., Scala E., Villalta D. Lipid transfer protein allergy: a review of current controversies. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021. 52(2). 222-230.
20. Gomes Q.J., Presa A.R., Reis Ferreira A. Natural tolerance development to peach in a child with lipid transfer protein allergy. *Acta Medica Portuguesa*. 2022. 35(9). 669-671.
21. Yatribi F., Benbrahim F., Elhafidi N., Benchekroun S., Mahraoui C. A case report of allergy to peach's lipid transfer protein. *Asian Journal of Pediatric Research*. 2021. 6(1). 22-25.

Received 13.09.2023

Revised 26.10.2023

Accepted 02.11.2023 ■

Information about author

M.Z. Lisiecka, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Allergology, National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, 02-507, 137 Woloska Str., Warsaw, Poland; e-mail: mariazofalisiecka@gmail.com; https://orcid.org/0009-0003-9543-509X

Lisiecka M.Z.

National Medical Institute of the Ministry of the Interior and Administration, Warsaw, Poland

Розвиток алергії на ліпід-транспортуючий білок у дітей і дорослих

Резюме. Актуальність. Важливість питання полягає в зростанні випадків алергії на леткі органічні сполуки, особливо в дітей і дорослих. Це вимагає розуміння причин, факторів ризику, методів профілактики та лікування. **Мета:** вивчити зв'язок між розвитком алергії на ліпід-транспортуючий білок (ЛТБ) та різними впливами навколишнього середовища, харчуванням та імунним станом організму. **Матеріали та методи.** Для досягнення поставленої мети використані методи дослідження, у тому числі контент-аналіз бази даних медичних організацій, метод репрезентативної вибірки та кількісний аналіз. У практичній частині дослідження застосували тест Immuno Solid-phase Allergen Chip. **Результати.**

Результати дослідження демонструють побічні реакції як у дітей, так і у дорослих з алергією на ЛТБ. Персик (*Prunus persica*) визначено як алергенний продукт. Встановлено, що дитинство є особливо чутливим періодом щодо алергічних реакцій на ЛТБ через незавершений імунний розвиток. Додатково досліджено особливості харчової алергії з урахуванням її зв'язку з антитілами та причинно-наслідкових зв'язків. **Висновки.** Сенсibiлізація до ліпід-транспортуючих білків виникає в різних групах, включаючи дітей і дорослих, і залежить від джерела впливу.

Ключові слова: білок; сенсibiлізація; вікові категорії; імунна реакція; симптоми



Clinical and morphological characteristics and diagnosis of external haemangiomas in children

Abstract. Background. The relevance lies in the increasing occurrence of haemangiomas in children under 1 year old when diagnosis confirmation through morphological methods is necessary. The purpose of the research is to characterise the histological initial and final changes of cutaneous haemangiomas and to present the main clinical manifestations of haemangiomas in children. **Materials and methods.** Several clinical (for detailed diagnosis of the disease), morphological (histological examination of the material) and statistical methods were used in the work. The object of the research was 98 children with haemangiomas of the facial skin aged 6 months to 16 years. **Results.** The morphological study demonstrated that in 49 cases (50 %), the typical simple capillary structure of haemangioma was identified, in 35 cases (35.7 %) — cavernous type of neoplasm. Only 18.3 % of the children had combined haemangiomas. Capillary-type haemangiomas contain many small capillaries with a narrow lumen, covered by adhering fleshy epithelium. **Conclusions.** During the phase of the active growth of haemangiomas, there is a predominance of massive endothelial cells, suggesting that the vascular component, particularly proliferating epithelium-lined capillaries, makes up the main and largest part of the hyperplasia.

Keywords: skin; neoplasm; vascular component; congenital pathology; cryodestruction

Introduction

A tumour is a development in the form of an overgrowth consisting of tissue of any origin and can be localised in any part of the body. Even though haemangioma is mostly a benign development, the relevance of the presented subject is to disclose the problem of complications of haemangiomas. For example, in addition to a cosmetic defect of the face, haemangiomas interfere with the work of facial mimic muscles, lead to impaired vision, hearing loss, deformations of the auricles, impede the process of breathing, and even can deform the small bones of the face (depending on the depth of its growth). Each of the first existing methods of treatment is not favourable for any morphological type of haemangioma and any defined localisation. Surgical treatment of superficial haemangiomas is not successful due to serious cosmetic complications and functional disorders of the body. In turn, sclerotherapy is characterised by a significant duration of haemangioma treatment, often leading to the development of new haemangiomas. The latest new and relevant method for the safe elimination of skin haemangiomas is cryodestruction.

As stated by A. Leung et al. [1] and A. Rodríguez Bandera et al. [2], vascular malformations range from simple “moles” to life-threatening defects. Incorrect pathological definition and misdiagnosis of vascular malformations are not uncommon. There is no exact clear concept, which is the cause of haemangiomas of superficial body coverings. But it can be stated unequivocally that a significant role is played by environmental factors. Of particular relevance is a high index of atmospheric pollution, periods of high humidity, changes in radiation background or emissions of pesticides into the air. D. Sebaratnam et al. [3] note that the problem of examination and treatment of haemangiomas is important for modern diagnosis and a further choice of therapy since even any benign mass under specific conditions can acquire signs of malignization. In addition, there is a high risk that the edges of such haemangiomas may necrotise and further wound infection may occur. To improve the quality of treatment for paediatric haemangiomas, it is necessary to pay attention to qualified morphological diagnosis of these neoplasms.

Infantile haemangiomas are the most common tumours of early childhood (4–10 % of cases) [4, 5]. External hae-

mangiomias are most common in childhood and account for 50 to 80 % in children and about 20–22 % in the adult population. They are specific vascular overgrowths that have a benign course and are congenital. C. Li et al. [6] and H. Kim et al. [7] in their works indicate that usually such neoplasms are not harmful to the child's body and do not cause complications but cause considerable cosmetic discomfort. Infantile haemangiomas, characterised by a high level of endothelial cell proliferation and rapid angiogenesis, cannot be detected immediately after birth but their development begins in the first few weeks of life [8]. The rapid growth of such infantile haemangiomas may result in ulceration, distortion, distortion of the edges of the neoplasm or obstruction of vital structures (e.g., airways). Although regression of paediatric haemangiomas mostly begins in adolescence, it can begin even at six months of age, sometimes sooner or much later.

According to J. Jiang et al. [9] and H. He et al. [10], endothelial cells, which are part of infantile haemangiomas, synthesise unique immunohistochemical markers such as glucose transporter 1, as well as Lewis Y antigen, FC_y II receptor and merosin, which are present in blood vessels of the common vascular-tissue barrier, in particular the retina and brain. The most frequent localisations of haemangiomas in the adult population are the head and neck area (70 %), the chest and body (25 %), and the upper or lower extremity (5 %). As for superficial haemangiomas in children, they are most frequently localised in the lower and upper extremities, back, and abdomen and very rarely on the buttocks, genitals and perineal area [11]. Infantile haemangiomas can be focal, multifocal, segmental or those that cannot be classified (indeterminate masses), depending on their morphological features, length, width, diameter and distribution, and according to their localisation on the skin and/or within the subcutaneous tissue or various surfaces.

P. Fan et al. [12] and B. Bancalari et al. [13] in separate independent studies indicate that congenital haemangiomas consist of small capillary particles in which endothelial cells are unable to secrete glucose transporter 1, accompanied by a number of large extralobular veins, arteries and lymphatic vessels. The ultrasound findings of infantile haemangioma can clearly identify the vessels in or around the pathological focus, and solid calcinates or their fragments. H. Zheng et al. [14] and C. Mazzini et al. [15] note that classical haemangiomas proceed without degenerative changes. Rapid regression of congenital haemangiomas may be accompanied by transient thrombocytopenia and manifestations of coagulopathy.

The purpose: to give a morphological assessment of superficial haemangiomas of childhood. The objective of the research is to indicate the frequency of haemangiomas and gender of detection; to describe the main histological features of haemangiomas and stages of development, involution of neoplasm; to characterise the clinical course of superficial haemangiomas.

Materials and methods

The material and the object of the research are 98 children aged from 6 months to 16 years with different clinical forms of haemangiomas and their localisation. Hae-

mangiomias of the skin, particularly of the maxillofacial region, are of the greatest interest. During the presented research, the analysis of clinical and morphological parameters of haemangiomas of the maxillofacial region in children was conducted according to the presented histological characteristics. The staff of the National Centre for Maternity and Childhood of the Kyrgyz Republic, Department of Paediatric Surgery and Paediatric Maxillofacial Surgery, thoroughly examined 1,163 case histories of inpatients who were treated in Bishkek in 2009–2020. All further studies of histological samples of superficial haemangiomas were conducted at the Pathological and Anatomical Bureau under the Ministry of Health. All patients were treated according to the existing nosological forms of the disease and the accepted protocols: 1) without cryosclerosing treatment — 74 cases; 2) after cryo-sclerosing therapy — 24 cases. The morphological characteristics of various forms of haemangiomas of soft tissues of the maxillofacial region in children were studied on 16 preparations made from postoperative material. The presented work on morphological specimens was conducted at the Republican Pathological and Anatomical Bureau of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic.

Several scientific methods of research were used to achieve the set purposes. A list of clinical, instrumental, ecological, morphological and medico-statistical methods of research was used during the investigation and treatment of haemangiomas. Clinical and instrumental methods included anamnesis, examination, palpation, auscultation, thermometry of patients, ultrasound, surgical and combined treatment, cryotherapy, electrocoagulation, and sclerosing therapy of the affected area. For microscopic examination of haemangiomas, neoplasms from different skin areas with localisation both in the dermis and subcutaneous tissue, singly in deeper skin layers, were taken. For histological examination, fragments of 1 × 1 cm were removed from the surgical material. The material taken postoperatively was fixed in 10% neutral formalin, which was dehydrated in alcohols of increasing concentration and filled with paraffin-celloidin. Then sections with a thickness of 5–7 microns were made and stained with haematoxylin and eosin according to the Van Gieson method. Histological preparations were studied using Nikon-50S microscope (Japan). The ruler was calibrated with ocular and object micrometres.

The statistical method was used in two interrelated areas: as one of the methods of analysing and processing research data and as a general representation of the breadth and variation of the prevalence of the presented disease in the population. Statistical data among the world population regarding the prevalence of haemangiomas were considered, with special attention paid to those of the Kyrgyz Republic. The highlighted statistical information allows analysing the causes for a sharp increase in the incidence of cutaneous haemangioma among the child population, the probable theories of the origin of congenital haemangiomas as defects in the development of the vascular bed and reflecting the sexual component among the spread of neoplasm. Meta-analysis as a type of statistical research method was used to evaluate the presented set of sources

on this subject by probable error of thought. Despite it, this method provides a foundation for the development of an average assessment or opinion on the purpose put forward and the unexplained problem of the prerequisites for the occurrence of haemangiomas of the maxillofacial region in children. In addition, the data on the percentage distribution of simple capillary haemangiomas, cavernous, combined and mixed haemangiomas are statistically outlined. Parametric (Student's test) and non-parametric (χ^2 and Fisher's criteria) statistical methods were used for further statistical processing of the results of clinical studies. The indicated detected patterns and correlations between the examined parameters were significant between populations and traits with a probability of false prediction of $p = 95\%$ and higher.

Results

The morphological research demonstrated that out of the examined 98 patients, in 49 cases (50 %) the tumour was found to have the structure of a classical simple capillary haemangioma, in 35 (35.7 %) observations, the presence of a cavernous type of haemangiomas was confirmed (Table 1). In turn, only in 18 objects of the research, making 18.3 %, the morphological structure of haemangioma close to the combined one was identified.

Table 1. Distribution of patients by histological structure of haemangiomas

| Capillary | | Cavernous | | Combined | |
|-----------|----|-----------|------|----------|------|
| Abs. | % | Abs. | % | Abs. | % |
| 49 | 50 | 35 | 35.7 | 18 | 18.3 |

Of the cohort of submitted subjects, there were only 24 cases after cryo-sclerosing therapy as indicated. Considering the highest frequency of diagnosis of haemangioma of capillary morphology, this type should be carefully described. The obtained data of the study indicate that in 12 cases (63.2 %), the clinical diagnosis did not coincide with the results of histological examination of the postoperative material. In 9 of these patients (63.7 %), the clinical diagnosis of cavernous haemangioma was not confirmed by morphologists and is classified as the morphological type of capillary haemangioma. All groups of patients were comparable in terms of the main baseline parameters. Among the patients of group I, male patients accounted for 35.9 %, and female patients — 64.1 %; in the group II, 24.6 and 75.4 %, and in the group III, 40 and 60 %, respectively. The difference between the groups is statistically significant ($\chi^2 = 9.78$, $p < 0.05$). An increase in the number of children and adolescents in groups II and III is notable.

It relates to the high rate of haemangiomas diagnosed at an early age and with the positive results of the cryogenic method of treatment. Both true and false haemangiomas were detected in the patients included in the study. Among the patients of group I, true haemangioma was diagnosed in 85.1 % of patients, false — in 14.9 %. In group II, these indicators were 90.1 and in 9.9 %, and in group III, 85.2 and 14.8 %, respectively (Table 2). The difference between the groups is statistically insignificant ($\chi^2 = 3.51$,

$p < 0.05$). The analysis on the frequency and distribution of various forms of true haemangioma identified statistically significant differences between some groups ($\chi^2 = 79.52$, $p < 0.05$). Combined forms of haemangioma were diagnosed more often in groups II and III. Thus, patients with more severe manifestations of the disease and complications undergo cryogenic treatment.

Table 2. Distribution of patients depending on the types of superficial haemangiomas, %

| Type of haemangioma | Group I | Group II | Group III |
|---------------------|---------|----------|-----------|
| True | 85.1 | 90.1 | 85.2 |
| Capillary | 49.3 | 50 | 33 |
| Cavernous | 31.8 | 26 | 25.2 |
| Combined | 18.8 | 24 | 41.8 |
| False | 14.9 | 9.9 | 14.8 |

Some scientific sources provide information that histologically most haemangiomas in childhood are not mature capillary neoplasms, and later they mature and transform into cavernous tumours [16]. The essence of the sclerosing method (without cryodestruction) in 74 patients of group I consisted in using alcohol of 70% concentration by intrathecal injection. Considering the significant painfulness of sclerosing therapy, particularly in significant areas of haemangiomas, preliminary anaesthesia using 2% novocaine solution with infiltration of the site of the intended effect was performed. The amount of 70% alcohol was from 1 to 5 ml per injection. The cryogenic method (cryodestruction) of treatment was applied to 24 patients of group II. Liquid nitrogen was used as a cryoagent, which due to its low boiling point ($-196\text{ }^\circ\text{C}$) can remove heat flows at a high speed and perform deep freezing. Cryotherapy sessions were carried out using new porous self-contained titanium nickelide TiNi applicators.

Capillary haemangioma particles consist of numerous capillaries with a narrow lumen lined with fleshy epithelium. A greater number of endotheliocytes predominate at the stage of active growth and proliferation. Hence the opinion that the vascular component, and mainly capillaries lined with proliferating epithelium, constitute the largest part of the hyperplasia (Fig. 1). Endotheliocytes are hyperplastic, and fleshy, with eosinophilic cytoplasm and hyperchromatic nuclei in their structure and characteristics. Large fields of fibrous and adipose tissue smoothly replace capillaries in some areas. The vessels of the same name are lined with atrophied endothelium.

Capillary haemangiomas can vary in colour from scarlet to blue. They range in diameter from a few millimetres to several centimetres. A capillary haemangioma is approximately at the level of the skin surface or may rise slightly. Such haemangioma is usually covered by intact epithelium (human external haemangioma) (Fig. 2). The borders of a capillary haemangioma are clear, red or red-blue. Visually, capillary haemangioma of the outer skin has the appearance of red spots due to the presence of red or purple papules, nodules rising slightly above the skin sur-

face [17]. Pathognomologically, such spots have a port wine-coloured appearance or are called wine-like nevus.

When pressure is applied to the haemangioma, the area becomes pale and dull, then returns to its original colour. On histological examination, haemangiomas are unencapsulated specific aggregates closely adhering to thin capillary walls, almost filled with blood and lined with squamous endothelium. Blood vessels are separated from each other by stromal tissue consisting of a small amount of connective tissue. The lumen of such vessels is partially or completely thrombosed and is combined with characteristic vascular sclerosis. As a result of such haemorrhage following the rupture of a blood vessel, haemosiderin rapidly begins to accumulate in the tumour tissue and thereafter forms a scar. Particles of vascular channels of capillary size are lined with a single layer of squamous endothelial cells. A large branching of vessels can be found at the depth of the haemangioma [18, 19]. Along with this, an associated lymphocytic infiltrate is microscopically visualised. Infantile haemangioma of capillary type is characterised by a sequence of development. First, capillary proliferation occurs and this process is divided into three stages: early proliferative stage (lobules of immature dendritic-type cells with intermediate specific stroma, with numerous large feeding vessels); early regression (capillaries dilate and then gradually begin to disappear; debris due to apoptosis in the basal membrane with an increase in pericapillary mast cells are noted); late regression or end-stage (characterised by capillary remnants — so-called ghost capillaries, in addition, rings of the basal membrane with rare endothelial cells with specific immunophenotype of placental capillaries are observed).

Pyogenic granuloma or partial capillaroma (granulomatous telangiectasia) is one of the types of capillary haemangiomas and has the appearance of red nodules that tend to grow rapidly on a stalk. Described telangiectasias are most common in adults, children and adolescents [20, 21]. The so-called pyogenic granulomas are located on the skin or mucous membranes of the oral cavity or gums. The

nodules of this haemangioma are easily traumatised, frequently bleed and are covered first by erosions and then by ulcers. Approximately 35 % of lesions occur after trauma and can reach sizes of up to 2–4 cm within a few weeks. Capillary haemangioma in the form of hyperplasia is often accompanied by the presence of a large-sized oedema and along with this, there is a focus of chronic inflammatory infiltrate, very reminiscent of hyperplastic granulation tissue. Lobular capillary haemangiomas can be considered the result of a general inflammatory proliferative response to local stimuli, and mechanical traumatization or the administration of some drugs, particularly in the treatment of processes with a malignant course [22, 23]. For this neoplasm, the site of spread is the upper extremities and lips. In some cases, such haemangioma may be localised on the head, neck or atypical sites. Lobular haemangiomas are more frequently localised on the penis, external female genitalia, in the gastrointestinal tract, and respiratory system organs. Lobular capillary haemangiomas have the appearance of small or large, smooth or exophytic vascular nodules with a lobular structure, which can grow rapidly, develop, and increase in size, and there is a tendency to ulceration and haemorrhage. When these haemangiomas reach a large size, their structure resembles lobules, sometimes they have a mushroom shape.

Histologically, a capillary haemangioma of lobular structure consists of a series of capillaries and venules with loose endothelial cells, which in turn are divided into parts by a specific fibromyxoid matrix. Fascicular haemangiomas are rare benign neoplasms of vascular origin, defined as progressive capillary haemangiomas, and are diagnosed within the first 5 years of a child's life (50 % are children under 1 year of age) [24]. Congenital fascial haemangiomas are seen in up to 78 % of all fascial haemangiomas. The described haemangioma and Kaposiform haemangiioendothelioma should be considered different manifestations of the same pathology. Furthermore, fascial haemangioma is characterised by a mild course and is frequently clinically combined with the superficial form of Kaposiform hae-

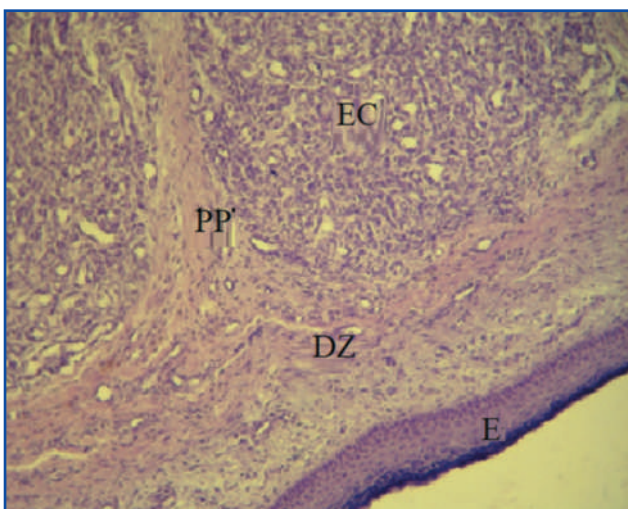


Figure 1. Microscopic picture of capillary vascular hyperplasia of the skin, haematoxylin-eosin staining: EC — extensive cavity; PP — proliferation phase; DZ — demarcation zone; E — endothelium

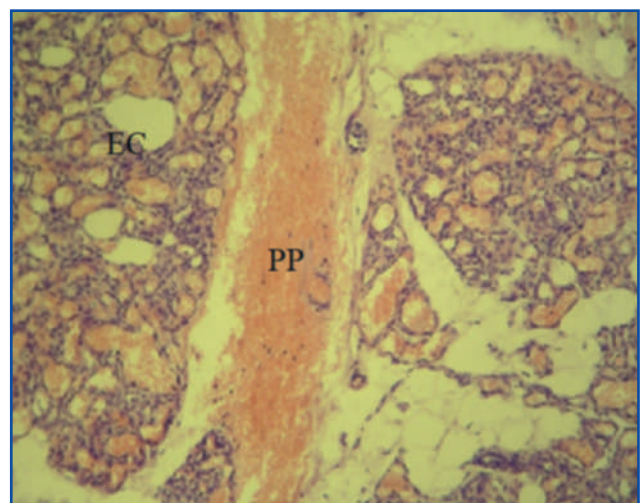


Figure 2. Microscopic picture of vascular hyperplasia (capillary), haematoxylin-eosin staining: EC — extensive cavity; PP — proliferation phase

mangioendothelioma. This statement is based on similar and common symptoms, and most importantly, this fact is proved by histological specimens. Congenital paediatric haemangioma has a smooth surface and rigid consistency precisely in the phase of rapid growth with poorly canalised vessels and mitotically active endothelium. In addition, a layer of pericytes is histologically defined, which is located at the periphery of the haemangioma. With the subsequent maturation and development of this neoplasm, blood flow begins to develop. During the microscopical examination, it is possible to see chaotically arranged components of solid matter and vascular areas, but in different proportions. Later, the development of a massive capillary plexus with a powerful blood supply is noted. As a result of the onset of the involution process, there is a thickening of the basal plates and fibrosis. The specific feature is that the considered haemangiomas are combined with Kasabach-Merritt syndrome [25]. According to the clinical course, fascial haemangiomas can be classified into 3 types: uncomplicated fascial haemangiomas, Kasabach-Merritt syndrome without signs of thrombocytopenia, and haemangiomas

with chronic coagulopathy. In clinical practice, in children younger than 1 year of age, both fascial haemangiomas and Kasabach-Merritt syndrome can be observed simultaneously.

Cavernous haemangioma has a hilly hard surface and consists of developed arteries and veins. Therefore, such neoplasms often look like birthmarks. On histological examination, endothelial cells are found to demonstrate multiple mitoses. No mitoses with pathological elements are found. Tissues in the pathological cell (in the area of haemangioma) penetrate deeper into the subcutaneous fatty tissue and sometimes with progressive development — into the skeletal muscles, which are below the layers. Later on, the tissue of cavernous haemangioma destroys their fibres [26]. At the involution stage, the presented vascular haemangioma tissue loses its lobular structure. The total number of stained endothelial cells becomes much less, which indicates a significant reduction of the vascular component. There is a decrease in both the number of capillaries and the quality of their endothelial cells. The blood supply by arterioles of vascular hyperplasia in most of this area

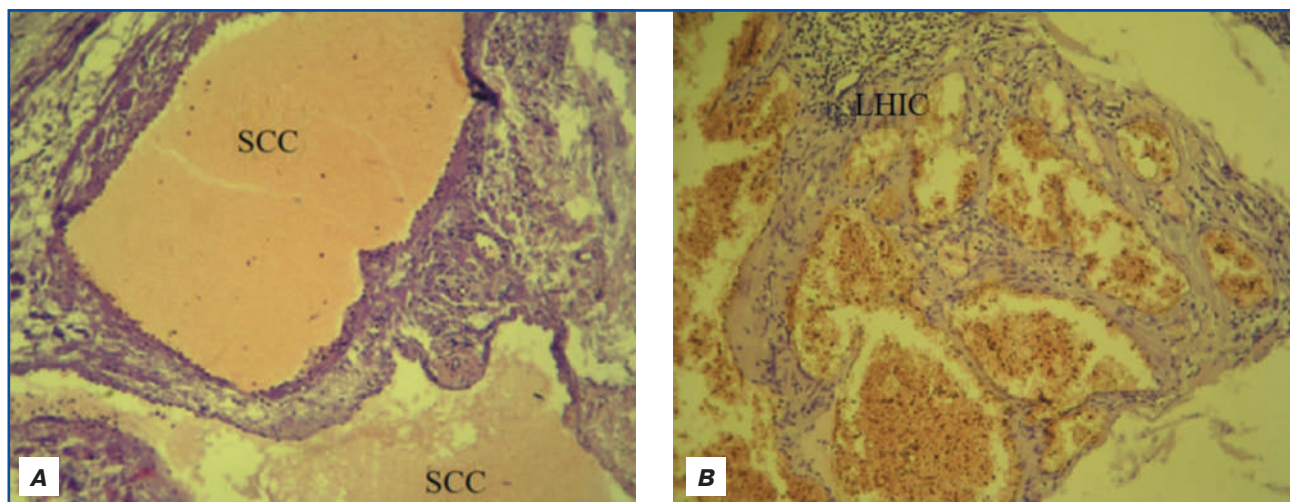


Figure 3. Microscopic picture of cavernous haemangioma, haemotoxylin-eosin staining: A – spindle cell cavities; B – luminal hemosiderin interstitial cells

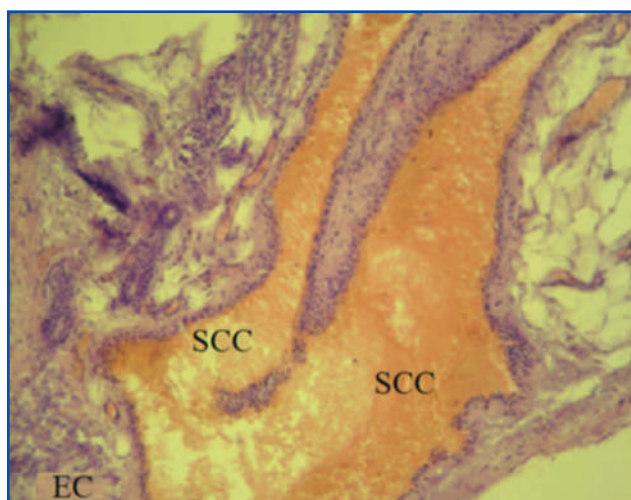


Figure 4. Microscopic picture of mixed haemangioma, haemotoxylin-eosin staining: EC – extensive cavity; SCC – spindle cell cavities



Figure 5. Patient R. with cavernous haemangioma of the ocular orbit of the lower eyelid
Note: informed consent to publish the photo was received.

is diffuse and minimal (Fig. 3A). The cavernous form of haemangioma is characterised by a spongy structure and massive subcutaneous nodular masses. The specific feature is a soft elastic consistency, since there are cavities filled with blood.

Cavernous haemangiomas consist of abnormally dilated and connected blood vessels (capillaries, venules, arterioles). These haemangiomas are less well-defined than fully capillary ones, and they more frequently involve deep structures in their tissue. Since cavernous haemangiomas are associated with local destruction and are not capable of regressing on their own, it is sometimes necessary to involve surgery for treatment. As a rule, the mentioned haemangiomas are not clinically significant, but more frequently disturb the child's usual life with their cosmetic appearance and skin traumatization. In addition, visceral cavernous haemangiomas detected visually need to be differentiated from more dangerous conditions such as malignant lesions [27]. The most problematic cavernous haemangiomas are those of the brain and skin areas that come into contact with underwear and cause traumatization.

A cavernous haemangioma has a soft and hollow surface that is developed from arteries or veins. Morphologically, it consists of vascular lumen (cavities) of different shapes and sizes, filled with blood and connected (Fig. 3B). When localised in the subcutaneous tissue, this haemangioma protrudes above the skin surface and has a bluish-blackish colour. When pressed, the haemangioma shrinks and changes its colour to pale. When a child coughs, screams or cries, blood from this haemangioma may flow deep under the skin, causing the haemangioma to grow faster and change its colour [28]. In addition, a neoplasm of this structure may originate from the vascular epithelium of vascularised internal organs such as the liver, spleen, brain or spinal cord, kidneys and lungs. In this case, it is a haemangioma of internal location.

A separate variety is combined haemangiomas, their structure has features of both cavernous and simple capillary haemangiomas. Symptomatology depends on the predominance of the capillary or cavernous part. This type of haemangiomas includes angioneuromas and angiofibromas. The cytoplasm of endothelial cells of combined haemangioma is impoverished and pale, histologically oval nuclei and hyperchromatosis are noted. They contain neither mitotic elements nor fragments of nuclei and are not associated with erythrocytes. In the residual phase of its development, the main part of the hyperplastic focus of haemangioma is occupied by mesenchymal cells consisting of fibroblasts and stromal tissue (Fig. 4).

The latter contains collagen and reticular fibres surrounded by interstitial fibroblasts [29]. The mixed type may consist of elements of capillary or cavernous tumours, but has subcutaneous and external parts and includes other tissues besides the vascular component.

Discussion

More frequently, haemangiomas appear in children as congenital birthmarks. Such neoplasms on the skin change as a result of vascular malformation. The worldwide incidence of neonatal haemangioma is about 3 %. But about

10–12 % of children are diagnosed with this problem in the first year of life. Statistics confirm that it is the most common benign soft tissue tumour in paediatrics, neonatology and paediatric surgery [30]. The diagnosis rate with the correct therapy reaches 50 %. The presented disease is 3–5 times more common in girls. Capillary haemangiomas of the external skin in adults occur in exceptional cases if inappropriate medical care was provided in childhood and the defect was not eliminated.

According to M. Xie et al. [31] and S. Chang et al. [32], superficial haemangioma of newborns is a frequent phenomenon, and it is the most common among benign neoplasms in children under 1 year of age. Due to rapid growth, development and cell proliferation, such haemangiomas can cause serious impairment of vision and orbital eye function (Fig. 5). The earlier this disease is diagnosed in a child, the better parents should understand and recognise the main manifestations of haemangioma, and there will be no defect or even impairment of a particular organ in adulthood.

The described disease justifies its name in 30–40 % of cases, as tumours of this type begin to develop in the foetus and manifest themselves immediately after birth. However, haemangiomas are not always detected in the first few hours of a newborn's life. More than 65 % are diagnosed only between 2–8 weeks after birth. Moreover, in terms of the prevalence of benign paediatric tumours, haemangioma ranks first. Girls with this skin neoplasm predominate over boys with a ratio of 3 : 1 [33]. The early symptoms of superficial haemangiomas appear in the first 2–3 weeks of a newborn's life. In rare cases, especially for cavernous haemangiomas, symptoms may appear much later, usually between 4–8 weeks of age. From this point onwards, over 5–6 months, the tumour undergoes several phases of development, the main one being the proliferative phase, characterised by dense progressive growth [34]. For this reason, it can be seen on clinical examination that cutaneous and subcutaneous manifestations are most pronounced during this period.

After that, when the child has reached 6–8 months of age, the tumour enters a regression phase. It refers only to the simple superficial haemangiomas (e.g., capillary haemangiomas of children), as cavernous and mixed haemangiomas cannot regress on their own. Significant regression of such tumour occurs within 1–2 years, but complete self-treatment and elimination of almost all elements of haemangioma is possible within 7–12 years. According to the statements of J. Mashiah et al. [35] and J. Cheng et al. [36], later the haemangioma that has passed the previous stages gradually shrinks and is covered with healthy skin. In about half of the cases of haemangiomas, residual lesions (atrophy, scarring, hyperpigmentation or telangiectasia) are found on the child's skin.

Benign tumours such as childhood haemangiomas are rapidly progressive. They grow rapidly in the superficial and deep layers of the skin. As the defect grows and spreads, the surrounding tissues may undergo destruction, resulting in impairment of the child's vision, hearing or breathing. Researchers state that if a haemangioma is traumatised, there is a high risk of infection and ulcerative deformities deve-

loping on the surface of the neoplasm [37–39]. In appearance, the initial form of simple capillary haemangioma is a red spot with an uneven surface, rounded in shape, with inconspicuous edges, protruding and rising above the skin surface. If pressure is applied to the area where healthy skin meets the haemangioma, the spot will turn pale, but if the finger is removed, it will return to its original colour. When the child screams or cries, the mass fills with blood and becomes scarlet, sometimes fiery, and purple. In addition, there are large capillary haemangiomas that can spread over a significant area of the body. Such spot of indeterminate shape with irregular edges is usually located on the back, upper or lower extremities. Cavernous haemangiomas are located in the subcutaneous fatty tissue, are characterised by a mostly soft consistency and palpated as lobular hilly structures with unchanged upper skin. They are essentially communicating cavities filled with blood or blood clots. The mass is usually flesh-coloured or blue, and sometimes small or larger blood vessels can be seen in it. Tumours may be surrounded by a thin capsule or they may grow into the surrounding tissue and have no clear limit. Therefore, the size of such masses can vary from a few millimetres to tens of centimetres.

According to A. Diociaiuti et al. [40], infantile haemangioma develops when a significant group of blood vessels sprout in or under the child's skin and such a process can be defined as abnormal vascular development. It is usually noticed within the first few days or months of a child's life. In most children, haemangiomas first enlarge and then slowly disappear without intervention. But some may leave scarring loose skin or other defect. There are two main types of infantile haemangiomas: superficial (skin) and deep (internal) haemangiomas, which are located in the lower layers of the skin and under the skin. In addition, they are known as strawberry haemangiomas or strawberry marks because of their wavy red appearance, which is very similar to the surface of a strawberry. Deep haemangiomas grow under the skin, giving them the shape of a bulge, usually a blue or purple-coloured mass. Deep haemangiomas are called subcutaneous haemangiomas.

K. Jicha et al. [41] and K. Rezende et al. [42] describe that infantile haemangioma of segmental structure can be associated with other vascular and extravascular anomalies, including the so-called PHACE/PHACES syndrome. This disorder includes anomalies of the posterior cranial fossa (P), the presence of haemangioma (H), arterial malformations (A), cardiovascular pathology (C), anomalies of the eye or its orbit (E), and sometimes the presence of a sternal defect (S) is added. PHACE syndrome is most commonly associated with haemangiomas of the face, whereas LUMBAR syndrome is associated with haemangiomas of the lumbosacral region, and areas of the perineum, lower or upper extremities. Congenital paediatric haemangiomas are rare, their variation is infantile superficial haemangioma. It is already fully developed at birth and in most cases does not tend to further progressive growth. Such congenital haemangiomas are characterised by vascular components protruding above the skin surface, possibly with the presence of telangiectasias at the apex of the tumour and a peripheral pale margin.

Haemangiomas may regress rapidly during the first year of life and partially reduce in size or remain unchanged. According to the clinical course, such congenital haemangiomas are divided into rapidly regressing masses, superficial haemangiomas with partial regression and haemangiomas without regression. Sometimes these benign masses are of two types [43]. Haemangiomas may appear in internal organs such as kidneys, lungs, liver or brain. Children may be born with no signs of haemangioma or with flat blue or red patches that are hardly noticeable or there is a negligible number of elements with vascularity. Infantile haemangioma may grow and develop over several months. Later, during the first year of life, it begins to shrink (or degenerate) until few or no vascular tufts remain. This involution of haemangioma elements can last up to 7 years and more. In many children, haemangiomas disappear completely, with no trace behind. Sometimes, however, haemangiomas leave areas of discoloured or stretched skin surface. Haemangiomas can cause several problems: obstruction of vision or movement of the eyeballs, reduced airflow through the nose and mouth, bleeding, and lesions (erosions and ulcers) on the surface of the skin [44, 45].

Cavernous haemangioma frequently causes complications, particularly if it is located on the head, face or inside an organ. For example, facial haemangioma can reach very large sizes and is considered a serious cosmetic defect. Haemorrhages often complicate the disease and are particularly dangerous when such a tumour is located within the liver, spleen or brain membranes [46]. Haemangioma on the skin surface of the neck can cause compression of the large veins and arteries of the neck, larynx and trachea, which can lead to upper airway obstruction. If not treated properly and effectively, the development of Kasabach-Merritt syndrome is one of the most serious and often fatal complications of haemangioma. The disease is characterised by the destruction of platelets and increased growth of vascular tissue. It results in very frequent haemorrhages, bleedings under the skin, subcutaneous tissue or into hollow organs, congestive heart failure and the development of other diseases.

Despite technological advances in medicine, doctors of the 21st century do not know the reliable causes of haemangiomas. The development of these masses may be associated with changes in the intrauterine level of oxygen when the foetus is developing and the probable influence of teratogenic factors on the child or mother [47]. Haemangiomas are more common in children born prematurely, marked by weight deficiency or multiple pregnancies in the mother. These children may have more than one haemangioma. These masses may run in families, but a genetic cause is not always seen. Doctors usually recognise skin haemangiomas in babies by their appearance and when they appear. Usually, using specific tests for diagnosis is not necessary. If doctors need to check how deep the haemangioma is under the skin and whether it is affecting internal organs, ultrasound or magnetic resonance imaging is recommended.

Summarising the main theses, it can be stated that haemangiomas are congenital anomalies of blood vessels and are one of the most common birth defects in girls.

In most cases, they appear on the surface of the skin and soft tissues, sometimes penetrating into the deep layers of the skin.

Conclusions

Thus, haemangioma is the most common benign tumour characterised by an increase in the number of normal or abnormally altered vessels filled with blood. They are sometimes difficult to distinguish from developmental abnormalities of the blood vessels. These tumours account for about 7 % of all benign tumours in children of all ages. Perithelial haemangiomas and haemangiomas of the nasal or oral mucosa in children should be treated immediately after diagnosis to avoid progressive growth of this neoplasm, which leads to various cosmetic and functional disorders of the child's body. All capillary and stellate haemangiomas and pyogenic granulomas of any localisation and size are recommended to treat with a hypothermic approach, which is 100 % effective and provides good antitumor, functional and cosmetic results. Although most neonatal haemangiomas are uncomplicated, problems can still occur in some cases. It is essential to recognise the formidable dangerous morphology and/or localisation of the haemangioma, perform further diagnosis if necessary and choose a treatment strategy for severe lesions.

Thus, this research demonstrates that in most cases of detected haemangiomas, there is self-elimination of this tumour due to the reactivity of the body. The main method for diagnosis of vascular lesions is clinical. To improve the effectiveness of the treatment for vascular malformations, it is necessary to use additional diagnostic measures for correcting surgical intervention at a higher level to restore functional and aesthetic parameters. In particular, radio-diagnostic methods are used to determine the form of the lesion before surgery, to clarify its stage and depth, and to identify haemodynamic features of haemangioma when the differential diagnosis of vascular lesions is not clear. The main method of making the correct diagnosis is morphological examination. It is frequently used to determine the nature of changes or detect residual disease in samples taken during surgery, and to determine the benignity or malignancy of skin neoplasms.

References

1. Leung A.K.C., Lam J.M., Leong K.F., Hon K.L. Infantile hemangioma: an updated review. *Curr. Pediatr. Rev.* 2021. 17(1). 55-69. doi: 10.2174/1573396316666200508100038.
2. Rodríguez Bandera A.I., Sebaratnam D.F., Wargon O., Wong L.F. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021. 85(6). 1379-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.019.
3. Sebaratnam D.F., Rodríguez Bandera A.L., Wong L.F., Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021. 85(6). 1395-1404. doi: 10.1016/j.jaad.2021.08.020.
4. Mrad M.A., AlMarshad F.A., AlZahrani A.M., Obeid D.A., Alsinan T.A., AlOtaibi A.S. A cosmetic approach to cheek and nasal hemangioma utilizing open rhinoplasty in a 10-year-old child: a case report. *Cureus.* 2023. 15(1). e34185. doi: 10.7759/cureus.34185.
5. Tang L.N., Liu G., Yang C., Sha X.W., Wang S.Y. Short-term efficacy of superficial X-ray treatment for infantile maxillofacial hemangioma. *West China J. Stomatol.* 2021. 39(4). 464-468. doi: 10.7518/hxkq.2021.04.014.
6. Li C.X., Li H., Zhou Y.C., Gong Z.C., Ling B. Application of topical betaxolol to cure superficial infantile hemangioma: a pilot study. *Pediatr. Int.* 2022. 64(1). e15384. doi: 10.1111/ped.15384.
7. Kim H.W., Yoo S.Y., Oh S., Jeon T.Y., Kim J.H. Ultrasonography of pediatric superficial soft tissue tumors and tumor-like lesions. *Korean J. Radiol.* 2020. 21(3). 341-355. doi: 10.3348/kjr.2019.0343.
8. Berenguer B., Lorca-García C., Lancharro A., DeTomás E. Pediatric tumors of the buccal fat pad: lipoma and hemangioma. *Acta Chir. Belg.* 2020. 120(5). 341-343. doi: 10.1080/00015458.2019.1570743.
9. Jiang J.C., Xu Q., Fang S., Gao Y., Jin W.W. Sequelae after involution of superficial infantile hemangioma: early intervention with 595-nm pulsed laser combined with 755-nm long-pulsed alexandrite laser versus wait-and-see. *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* 2021. 14. 37-43. doi: 10.2147/CCID.S279140.
10. He H.Y., Shi W.K., Jiang J.C., Gao Y., Xue X.M. An exploration of optimal time and safety of 595-nm pulsed dye laser for the treatment of early superficial infantile hemangioma. *Dermatol. Ther.* 2022. 35(5). e15406. doi: 10.1111/dth.15406.
11. Dahan E., Abou Jaoude L. Infantile hemangiomas: a review of current treatment options. *Pediatr. Ann.* 2023. 52(5). 192-197. doi: 10.3928/19382359-20230307-02.
12. Fan P.H., Liang D., Jia L.J., Gong Y.B., Sun B. et al. Clinicopathological features of verrucous hemangioma. *Chinese J. Pathol.* 2021. 50(12). 1341-1345. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20210602-00402.
13. Bancalari B., Colmenero I., Noguera-Morel L., Torrelo A., Enriquez de Salamanca J., Hernández-Martín Á. Papillary hemangioma in a child and sonographic characterization. *Pediatr. Dermatol.* 2020. 37(1). 233-234. doi: 10.1111/pde.14048.
14. Zheng H., Cai Y., Xu Y., Yu Q., Kang B. et al. Predictors of treatment responses of superficial infantile hemangiomas to topical timolol. *Dermatol. Ther.* 2022. 35(11). e15833. doi: 10.1111/dth.15833.
15. Mazzini C., Vicini G., Nicolosi C., Pieretti G., Bacherini D. et al. Multimodal imaging of a retinal cavernous hemangioma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2022. 32(2). NP53-NP56. doi: 10.1177/1120672120971549.
16. Kadriyan H., Sulaksana M.A., Yudhanto D., Aryani I.G.A.T., Yuliani E.A. et al. Subcutaneous hemangioma on nasal dorsum: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2020. 14(1). 128. doi: 10.1186/s13256-020-02443-4.
17. Liu Y.X., Zhang J., Nie X.L., Chen Y.L., Wang Z.Y., Xu Z.G. The effect of topical sirolimus on superficial Kaposiform hemangioendothelioma. *Australas. J. Dermatol.* 2021. 62(2). 329-331. doi: 10.1111/bjd.16400.
18. Rikhotso R.E., Alharbi A.A. Management of refractory mandibular kaposiform hemangioendothelioma with sirolimus: a case report and review of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2021. 79(10). 2086-2088. doi: 10.1016/j.joms.2021.05.017.
19. Ghirardo S., Cozzi G., Trevisan G., Addesa S., Berti I., Barbi E. Deep sedation for laser treatment of cutaneous vascular anomalies in children. *Lasers Med. Sci.* 2020. 35(7). 1649-1652. doi: 10.1007/s10103-020-02998-0.
20. Lin Z., Zhang B., Yu Z., Li H. The effectiveness and safety of topical β -receptor blocker in treating superficial infantile hemangiomas: a meta-analysis including 20 studies. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020. 86(2). 199-209. doi: 10.1111/bcp.14196.
21. Nagata E., Kashiwagura Y., Okada E., Tanaka S., Sano S. et al. Efficacy and safety of propranolol cream in infantile hemangioma: a prospective pilot study. *J. Pharmacol. Sci.* 2022. 149(2). 60-65. doi: 10.1016/j.jpshs.2022.03.004.

22. Nakazono M., Kagimoto S., Koike T., Satake T., Maegawa J. Clinical outcomes of small infantile hemangiomas treated with pulsed dye laser. *Dermatol. Surg.* 2022. 48(8). 833-837. doi: 10.1097/DSS.0000000000003491.
23. Gomes R., Salazar L., Fraga C., Correia M.R., Barbosa-Sequeira J. et al. Management of infantile hemangiomas — experience of a tertiary hospital. *Eur. J. Pediatr.* 2023. 182(4). 1611-1618. doi: 10.1007/s00431-023-04827-2.
24. Geisler E.L., Brannen A., Pressler M., Perez J., Kane A.A., Hal-lac R.R. 3D imaging of vascular anomalies using raster-scanning opto-acoustic mesoscopy. *Lasers Surg. Med.* 2022. 54(10). 1269-1277. doi: 10.1002/lsm.23588.
25. Bouchghoul H., Benachi A., Senat M.V. Prenatal percutaneous fetoscopic laser photocoagulation of chorioangioma: report of two cases and review of the literature. *Fetal Diagn. Ther.* 2021. 48(8). 633-639. doi: 10.1159/000517392.
26. Karkoska K., Ricci K., Vanden Heuvel K., Trout A.T., Smith E.A. et al. Metastatic neuroblastoma masquerading as infantile hemangioma in a 4-month-old child. *Pediatr. Blood Cancer.* 2021. 68(5). e28920. doi: 10.1002/pbc.28920.
27. Tarmizi N.N.A., Bastion M.L.C., Aziz R.A.A., Din N.M., Khaldin S.M. Retinal racemose hemangioma with optic neuropathy in a child. *Cureus.* 2021. 13(8). e17620. doi: 10.7759/cureus.17620.
28. Lin E.Y., Rao L., Wang X.H. Detection of superficial lymphatic malformation with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *Skin Res. Technol.* 2023. 29(2). e13283. doi: 10.1111/srt.13283.
29. Lin Z. Reply to “Comment on “The effectiveness and safety of topical beta-receptor blocker in treating superficial infantile haemangiomas: a meta-analysis including 20 studies” Dr. Sun et al.”. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022. 88(6). 3002-3003. doi: 10.1111/bcp.15246.
30. Shi W., He H., Jiang J., Gao Y., Quan H. Timing and efficacy of 595-nm pulsed-dye laser combined with 0.5% timolol maleate solution in the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* 2021. 14. 1593-1599. doi: 10.2147/CCID.S337850.
31. Xie M., Liu J., Zhou P., Xu X., Liu H. et al. Development of a digital imaging analysis system to evaluate the treatment response in superficial infantile hemangiomas. *PLoS ONE.* 2023. 18(3). e0282274. doi: 10.1371/journal.pone.0282274.
32. Chang S.J., Wang H., Chen J., Chen Q., Chang L. et al. Evaluation of transdermal transport and concurrent cutaneous hydrolysis of timolol prodrug for the treatment of infantile hemangiomas. *Pharm.* 2022. 14(8). 1607. doi: 10.3390/pharmaceutics14081607.
33. Belmesk L., Dubois J., Caouette-Laberge L., David M., Bortoluzzi P. et al. Kaposiform hemangioendothelioma with overlapping features of rapidly involuting congenital hemangioma and a delayed complication of necrotizing fasciitis. *Pediatr. Dermatol.* 2020. 37(5). 902-906. doi: 10.1111/pde.14262.
34. Tognetti L., Pianigiani E., Ierardi F., Cartocci A., Fiorani D. et al. A new clinical and dermoscopic monitoring of infantile hemangiomas treated with oral propranolol. *Dermatol. Ther.* 2020. 33(6). e14283. doi: 10.1111/dth.14283.
35. Mashiah J., Bar-Ilan E., Koren A., Friedman O., Zur E., Artzi O. Enhanced percutaneous delivery of beta-blockers using thermal resurfacing drug delivery system for topical treatment of infantile hemangiomas. *Dermatol.* 2020. 236(6). 565-570. doi: 10.1159/000507808.
36. Cheng J.W.C.H., Lam Y.Y., Fung G.P.G., Sin C., Luk D.C.K. et al. Randomised controlled trial: can topical timolol maleate prevent complications for small superficial infantile haemangiomas in high-risk areas? *Pediatr. Res.* 2020. 88(5). 756-760. doi: 10.1038/s41390-020-0917-3.
37. Wang X., Feng W., Zhao X., Liu Z., Dong L. The efficacy and safety of topical β -blockers in treating infantile hemangiomas: a meta-analysis including 11 randomized controlled trials. *Dermatology.* 2021. 237(3). 433-443. doi: 10.1159/000510029.
38. Ying H., Han Y., Chen Z., Yu Z., Chang L. et al. The effect of 0.5% topical timolol cream on regression of superficial infantile haemangioma in the involuting phase: a prospective, randomized, self-controlled study. *Eur. J. Dermatol.* 2020. 30(5). 591-595. doi: 10.1684/ejd.2020.3708.
39. Cohen P.R. Tender cutaneous neoplasms: case reports of patients with a symptomatic dermatofibroma and a new acoustic for painful tumors of the skin. *Cureus.* 2022. 14(9). e29713. doi: 10.7759/cureus.29713.
40. Diociaiuti A., Paolantonio G., Zama M., Alaggio R., Carnevale C. et al. Vascular birthmarks as a clue for complex and syndromic vascular anomalies. *Front. Pediatr.* 2021. 9. 7303. doi: 10.3389/fped.2021.730393.
41. Jicha K.I., Wu S., Drake A.F., Morrell D.S. Hemangiomatous neck plaques in a child with cleft lip. *Pediatr. Dermatol.* 2021. 38(4). 929-931. doi: 10.1111/pde.14541.
42. Rezende K.M., de Barros Gallo C., Nogueira G.P., Corraza A.C., Haddad A.E. et al. Retrospective study of oral lesions biopsied in babies and toddlers. *Oral Dis.* 2023. doi: 10.1111/odi.14552.
43. Schapovalova O., Gorlova A., de Munter J., Sheveleva E., Eropkin M. et al. Immunomodulatory effects of new phytotherapy on human macrophages and TLR4- and TLR7/8-mediated viral-like inflammation in mice. *Front. Med.* 2022. 9. 952977. doi: 10.3389/fmed.2022.952977.
44. Rubins A.Y., Branta D.K., Hartman I.V., Rajevska A.S., Gutman R.A., Lielbriedis Y.M. Multiple carcinoma in patients with psoriasis caused by psoralen-ultraviolet A therapy, natural killer cell insufficiency, or intensified sun exposure? *Cutis.* 1992. 49(6). 430-432.
45. Sundaramoorthy D., Chandrasekaran A. Patient Dose Analysis Using Gafchromic™ EBT3 Film: A Retrospective Study with a Four Dual-Field Technique in Total Skin Electron Therapy. *Asian Pacific J. Cancer Prevent.* 2023. 24(7). 2505-2513.
46. Hartman I., Mikažans I., Ivdrā I., Derveniece A., Ančupane I. Experience of phototherapy in dermatological praxis in complex therapy of psoriasis patients. *Proceed Latvian Acad. Sci. Sec. B: Natur. Exact Appl. Sci.* 2016. 70(1). 7-12.
47. Hajiyeva N., Gafarov I., Hajiyeva A., Sultanova N., Panahova T. Forecasting of atopic dermatitis in newborns. *Indian J. Dermatol.* 2022. 67(3). 311. doi: 10.4103/ijd.ijd_933_21.

Received 23.09.2023

Revised 01.11.2023

Accepted 07.11.2023 ■

Information about authors

S. Toktosunova, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic; e-mail: stoktosunova48@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8776-5692>

A. Toktosunov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic; e-mail: aitoktosunov@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2621-0300>

U. Sharshenov, Assistant at the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic; e-mail: u.sharshenov@yahoo.com; <https://orcid.org/0009-0001-4801-7536>

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.

Токтосунова С., Токтосунов А., Шаршенов У.

Киргизька державна медична академія імені І.К. Ахунбаєва, м. Бішкек, Республіка Киргизстан

Клініко-морфологічна характеристика та діагностика зовнішніх гемангіом у дітей

Резюме. Актуальність. Актуальність теми полягає в тому, що в дітей віком до 1 року все частіше зустрічаються гемангіоми, коли необхідне підтвердження діагнозу морфологічними методами. **Мета дослідження:** охарактеризувати початкові та кінцеві гістологічні зміни гемангіом шкіри та представити основні клінічні прояви гемангіом у дітей. **Матеріали та методи.** У роботі використано декілька клінічних (для детальної діагностики захворювання), морфологічних (гістологічне дослідження матеріалу) та статистичних методів. Об'єктом дослідження були 98 дітей з гемангіомами шкіри обличчя віком від 6 місяців до 16 років. **Результати.** Проведене морфологічне дослідження показало, що в 49 випадках (50 %) ви-

явлено типову просту капілярну структуру гемангіоми, у 35 випадках (35,7 %) — кавернозний тип новоутворення. Лише 18,3 % досліджуваних дітей мали комбіновані гемангіоми. Гемангіоми капілярного типу містять багато дрібних капілярів із вузьким просвітом, покритих спаяним епітелієм. **Висновки.** Під час фази активного росту гемангіоми спостерігається переважання масивних ендотеліальних клітин. Це свідчить про те, що основна та найбільша частина гіперплазії представлена судинним компонентом, зокрема проліферуючими капілярами, вистеленими епітелієм.

Ключові слова: шкіра; новоутворення; судинний компонент; вроджена патологія; кріодеструкція

СінуМакс

При синуситі та отиті, ГРВІ та алергічних захворюваннях, судинозвужувальний продукт останнього покоління, що забезпечує¹:

- ✓ максимально швидке усунення набряку та покращення дренажу з синусів¹
- ✓ тривалий, до 12 годин, ефект повернення носового дихання, а також¹
- ✓ максимально селективний та дбайливий вплив на слизову носа¹



Нове рішення для хворих на синусит — лінійка преміальних назальних деконгестантів СінуМакс для поновлення носового дихання по максимуму! СінуМакс — ступінчастий підхід до відновлення дренажу та дихання, дбає про слизову носа!



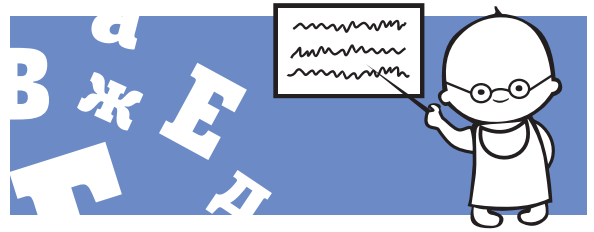
СінуМакс
0,05% Oxymetazoline
усунення набряку слизової носа



СінуМакс
Сілвер Гіалуронат



СінуМакс
ФІТО захисний бар'єр



Інноваційні підходи до лікування риносинуситу в дітей у світлі рекомендацій EPOS-2020

Риносинусит — найбільш поширене захворювання в амбулаторній педіатричній практиці. За даними американських дослідників, 4,6 % усіх звернень до лікаря загальної практики припадає на частку риносинуситів. Щорічно число хворих із запаленням придаткових пазух носа збільшується в середньому на 1,5–2 %. Також відзначається зниження ефективності лікування, що пов'язано з алергізацією дитячого населення і появою резистентних патогенних штамів.

Лікування риносинуситу має відбуватися відповідно до клінічного перебігу захворювання з урахуванням його форми. Неадекватна терапія гострого риносинуситу є однією з причин формування хронічного запального процесу. З іншого боку, нераціонально призначене лікування може призвести до виникнення місцевих і системних ускладнень. У зв'язку з цим у лютому 2020 р. Європейське ринологічне товариство (European Rhinologic Society) опублікувало оновлені рекомендації з лікування гострого і хронічного риносинуситу (ХРС) й назальних поліпів (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal polyps — EPOS-2020) у хворих різних категорій, у тому числі дітей.

15–16 вересня 2023 року відбулася III науково-практична конференція з міжнародною участю «Охматдитівські читання». Спікерами заходу стали провідні фахівці з педіатрії, дитячої хірургії, дитячої неврології, генетики, ортопедії, урології, отоларингології, діагностики, реабілітації тощо, а також іноземні фахівці з Польщі, Німеччини, США, Швейцарії, Іспанії.

З доповіддю «Інноваційні підходи до лікування риносинуситу в дітей у світлі рекомендацій EPOS» виступив заслужений лікар України, доцент, кандидат медичних наук, завідувач відділення отоларингології НДСЛ «Охматдит» Юрій Анатолійович Молочек.

Згідно з рекомендаціями EPOS-2020 риносинусит у дорослих пацієнтів визначають на підставі таких ознак, як запалення носа і приносних пазух, що характеризується ≥ 2 симптомами, одним з яких є утруднення носового дихання/закладеність носа або виділення з носа (назовні, в носоглотку); \pm біль/тиск у ділянці обличчя; \pm кашель. Також важливу роль відіграють ендоскопічні ознаки: поліпи носа, і/або слизово-гнійні виділення переважно із середнього носового ходу, і/або набряк/набухання слизової оболонки переважно в середньому носовому ході та КТ-ознаки: зміни слизової оболонки остіомеатального комплексу і/або приносних пазух.

Риносинусит у дітей клінічно визначається за наявності двох або більше симптомів, один з яких повинен бути закладеністю носа/обструкцією/застоєм виділень з носа. Усі ці симптоми відіграють ключову роль у клініці й прогнозі захворювання.

Гострий риносинусит (ГРС) у дітей діагностується при раптовій появі двох або більше симптомів, до яких належить закладеність носа/утруднене носове дихання; або безбарвні/світлі виділення з носа; або кашель (у денний або нічний час); тривалість симптомів менше за 12 тижнів.

Для хронічного риносинуситу (з поліпами носа або без них) у дітей характерні два або більше симптоми, один з яких повинен бути закладеністю носа; \pm біль/



Рисунок 1. Виразність ключових симптомів ХРС

тиск у ділянці обличчя; \pm кашель; збереження симптомів ≥ 12 тижнів; з підтвердженням діагнозу по телефону або на співбесіді.

Рекурентний ГРС визначається в разі виникнення ≥ 4 епізодів на рік з безсимптомними проміжками. Кожен епізод має відповідати критеріям поствірусного (або бактеріального) ГРС. Керівна група EPOS-2020 рекомендує підтвердити діагноз принаймні одного випадку поствірусного ГРС за допомогою ендоскопії та/або КТ-сканування, перш ніж розглядати діагноз рецидивуючого гострого риносинуситу.

В EPOS запропоновано поділяти ГРС на вірусний ГРС (застуду), поствірусний ГРС і гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС). Застуду визначають як ГРС, що триває < 10 днів. Якщо симптоми наростають після 5-го дня хвороби або зберігаються довше ніж 10 днів, але менше ніж 12 тижнів, EPOS класифікує це як поствірусний ГРС.

ГБРС — це рідкісне захворювання з частотою виникнення 0,5–2 % від вірусного ГРС (застуди) і, найімовірніше, є ускладненням поствірусного ГРС унаслідок приєднання патогенної бактеріальної мікрофлори. EPOS рекомендує діагностувати ГБРС за наявності таких ознак: лихоманка 38°C ; релапс із поверненням симптомів; однобічний характер ураження; підвищення рівня С-реактивного білка/швидкості осідання еритроцитів.

Але навіть у разі відповідності цим критеріям і наявності рентгенологічних ознак лише в 53 % пацієнтів культурально підтверджують наявність патогенних бактерій. Тому цілком очевидно, що у випадку ГБРС часто спостерігається гіпердіагностика із супутнім надмірним використанням як методів обстеження, так і антибіотиків, при цьому десь у 60 % випадків курс антибіотиків призначають у 1-й день появи симптомів. Більше того, раннє призначення антибіотиків незначно впливає або не впливає взагалі на розвиток ускладнень ГРС.

Станом на останнє оновлення інформації у вересні 2021 року CDC (Центри з контролю та профілактики захворювань) регулярно збирають та публікують дані про стійкість до антибіотиків у Сполучених Штатах Америки. Ці дані необхідні для відстеження тенденцій, виявлення нових моделей резистентності та спрямування заходів у сфері охорони здоров'я. Згідно з цими даними кожен рік ця проблема створює 2 млн хворих і стає причиною 23 тисяч смертельних випадків.

Деякі стійкі до антибіотиків бактерії і патогени становили серйозну загрозу в Сполучених Штатах Америки. Відносна значущість цих загроз може змінюватися з часом у зв'язку зі зміною моделей резистентності й появою нових патогенів. Однією з найбільш тривожних загроз, стійких до антибіотиків, на той час були стійкі до карбапенему ентеробактерії (CRE).

Згідно з рекомендаціями EPOS-2020 щодо лікування гострого вірусного риносинуситу, немає доказів користі антибіотиків при застуді або персистуючому гострому гнійному риніті в дітей і дорослих. Існують дані про те, що антибіотики викликають значні побічні ефекти в дорослих при застуді та в будь-якому

віці — при гострому гнійному риніті. Звичайне застосування антибіотиків при цих станах не рекомендується (рівень доказів 1a). Крім того, сучасні дані не підтверджують використання назальних кортикостероїдів для симптоматичного полегшення застуди (рівень доказів 1a).

Позитивний вплив на суб'єктивні показники закладеності носа у дорослих із застудою може мати застосування деконгестантів. Вони не підвищують ризик побічних ефектів у дорослих у короткостроковій перспективі (рівень доказів 1a). Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) не зменшують загальну кількість симптомів або тривалість застуди. Однак для результатів, пов'язаних із знеболюючою дією (головний біль, біль у вухах, біль у м'язах і суглобах), НПЗЗ дають значні переваги, а нездужання демонструє пограничну користь, хоча подразнення горла не зменшується (рівень доказів 1a).

У кокрівському метааналізі, що включав 37 рандомізованих клінічних досліджень (НПЗЗ проти плацебо або НПЗЗ між собою) і 1064 пацієнти із застудою, було показано, що НПЗЗ не зменшують загальну кількість симптомів або тривалість застуди, однак їх застосування забезпечує безпечну дію.

Ремісар (CREO Pharm) — це НПЗЗ (німесулід), показаний для лікування гострого риносинуситу, який супроводжується болем і загальним нездужанням. Ремісар (німесулід) у саше забезпечує швидке усунення болю і симптомів застуди. Початок його знеболюючої дії починається вже через 15 хвилин після прийому, максимальна концентрація в плазмі крові виникає через 1–3 години, період напіввиведення — від 3,2 до 6 годин. Ремісар призначається як дорослим, так і дітям з 12 років у дозі 100 мг (1 саше) двічі на добу після прийому їжі. Тривалість лікування не має перевищувати 15 днів.

У комплексному лікуванні дітей і дорослих, хворих на ГРС, EPOS-2020 рекомендує призначення назальних деконгестантів, які мають судинозвужувальний ефект, унаслідок чого зменшується гіперемія і набряк слизової оболонки, рівень назальної секреції, відновлюється відтік слизу з параназальних синусів. У педіатричній практиці сучасним рішенням є використання 0,05% оксиметазоліну, який є не тільки ефективним, але й безпечним деконгестантом. У багатьох дослідженнях показано, що 0,05% оксиметазолін зменшує закладеність носа й полегшує носове дихання при ГРС і застуді.

У дослідженні Ksirtsreesakul et al. (2016) за участю 68 пацієнтів з ГРС і поліпами носа було продемонстровано, що застосування 0,05% оксиметазоліну з мометазону фууроатом (MFNS) протягом 6 тижнів було більш ефективним, ніж використання тільки MFNS, у зменшенні закладеності носа, гіпосмії, мукоциліарного кліренсу й розміру поліпів. Крім того, не було виявлено ознак рецидиву застійних явищ після 4 тижнів лікування оксиметазоліном.

СінуМакс (CREO Pharm) — це назальний спрей 0,05% оксиметазоліну, який має високу ефективність і мінімальний рівень токсичності. У дослідженні Karsten Strey (2020) порівнювали токсичність ксилметазоліну,

тетризоліну, інданазоліну, трамазоліну й осиметазоліну. Результати показали, що при правильному застосуванні токсичність цих назальних деконгестантів низька. Однак найменшу токсичність має саме СінуМакс, тому він і є найбільш безпечним.

Однак все ж слід пам'ятати, що неправильне або надмірне використання будь-якого назального деконгестанту може призвести до несприятливих ефектів, що включають закладеність, подразнення носа і можливі системні ефекти. Тому важливо дотримуватися інструкцій щодо дозування препаратів.

СінуМакс 0,05% Oxymetazoline — сучасне рішення для педіатричної практики
СінуМакс 0,05% Oxymetazoline — найбільш селективний профіль рецепторів

Патогенетичний вплив:
Усуває набряк
 Покращує відтік з носа
 Очищує носові пазухи
 Зменшує бакнавантаження
 і
Відновлює дихання

Nasal decongestants

Nasal vascular smooth muscle

α_1 receptors

PI → PI* → IP₃ DAG → Ca²⁺ ↑

Contraction

Рисунок 2

Назальний деконгестант СінуМакс 0,05% Oxymetazoline для відновлення носового дихання

При гострому і хронічному синуситі, отиті, ГРВІ та алергічних захворюваннях

Технологія із залученням поліетиленгліколю для зменшення ремоделювання слизової оболонки носа

СінуМакс

СінуМакс - МАКСИМАЛЬНО повне повернення носового дихання та комплексний дбайливий догляд за слизовою носу!

- Дорослим і дітям старше 12-ти років - по 2 впорскування дітям від 6-ти років до 12-ти років - по 1 в кожну ніздрю
- Флакони слід тримати вертикально
- Повторювати впорскування слід не раніше ніж через 12 годин

Рисунок 3

Гіалуронат натрію при гострому бактеріальному риносинуситі

Table 4.6.15. Sodium hyaluronate versus placebo in ABRs.

| Study | Methods | Participants | Interventions | Outcomes | Results |
|----------------------------|---------|--|--|---|--|
| Ciofalo 2017 ²⁹ | DBPCT | Adults with ABRs (EPOS criteria, details not given) (n=48) | <ul style="list-style-type: none"> Sodium hyaluronate (3%) plus saline solution (3mL sodium chloride-NaCl-0.9%) twice daily (n=24) Placebo using a nebulizer ampoule for nasal douche twice a day (n=24) All patients received levofloxacin (500 mg for 10 days) and prednisone (50 mg for 8 days, 25 mg for 4 days and 12, 5 mg for 4 days) | At 14–18 days and 30–35 days: <ul style="list-style-type: none"> Symptoms (0-3) Smell (0-3) Smell test (threshold, discrimination, identification) Mucociliary clearance time | The hyaluronate group compared to placebo had: <ul style="list-style-type: none"> Significantly less nasal obstruction at both time points Significantly less nasal discharge at both time points Better smell (0-2) at 14 days but not at 30 days Significantly better median threshold smell score at both time points but no other differences in smell testing Significantly better mucociliary clearance time at both timepoints |

СінуМакс Сілвер

на основі протеїнату срібла, D-пантенолу та гіалуронату натрію для тривалого лікування

При гострому бактеріальному, атрофічному риносинуситі та післяопераційному веденні хворих

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020

EPOS2020

Рисунок 4

СінуМакс (0,05% оксиметазолін) є синтетичним адреноміметиком. Стимулюючи α -адренорецептори судин, він сприяє вираженій і тривалій судинозвужувальній дії, завдяки чому усуває набряк, покращує відтік з носа, очищує носові пазухи, зменшує бактеріальне навантаження, відновлює дихання. Завдяки цим властивостям СінуМакс призначається при гострому і хронічному риносинуситі, отиті, гострих респіраторних вірусних інфекціях та алергічних захворюваннях.

Порівняно з ксилометазоліном оксиметазолін виявляє значно вищу спорідненість до $\alpha 1A$ -адренорецепторів, але нижчу спорідненість і вищу активність до $\alpha 2B$ -адренорецепторів. Більш висока активність щодо $\alpha 2B$ -адренорецепторів, які є високо експресованими на рівні мРНК у слизовій оболонці носа людини, може пояснювати, чому оксиметазолін можна використовувати в більш низьких концентраціях, ніж ксилометазолін.

Враховуючи ефективність і безпеку 0,05% оксиметазоліну, Американська педіатрична асоціація та FDA у 2021 році схвалили цей препарат для пацієнтів від 6 років для лікування гострого і хронічного риносинуситу. У віці від 6 до 12 років СінуМакс призначається по 1 впорскуванню, дітям старше від 12 років — по 2 впорскування в кожну ніздрю. При застосуванні флакон СінуМакс необхідно тримати вертикально. Повторювати впорскування слід не раніше ніж через 12 годин.

СінуМакс Сілвер на основі протеїнату срібла, D-пантенолу та гіалуронату натрію для тривалого лікування.
 Саме **гіалуронат натрію** згідно з настановою 2020 рекомендований при гострому бактеріальному, атрофічному риносинуситі й післяопераційному веденні хворих.

У дослідженні Ciofalo (2017) **гіалуронат** на 14-ту добу вірогідно зменшував закладеність і виділення з носа, покращував нюх порівняно з плацебо.

| Параметр | Плацебо | СінуМакс Сілвер |
|-------------------|---------|-----------------|
| нюх | ~5.5 | ~3.5 |
| закладеність носу | ~7.5 | ~4.5 |
| виділення з носу | ~8.5 | ~5.5 |

СінуМакс Сілвер також сприяє прискоренню відновлення слизової оболонки після хірургічних втручань у порожнині носа, покращенню стану при хронічному риносинуситі.

Рисунок 5

СінуМакс ФІТО захисний бар'єр на поверхні слизової оболонки носа

Містить ефірні олії:

- олія сосни гірської
- олія ромашки
- олія м'яти
- α-токоферолу ацетат
- олія евкалипта

Форма СінуМакс Фіто містить **цінеол** у складі ефірних олій, які створюють на поверхні слизової оболонки носа захисний противірусний шар-бар'єр, і може використовуватися як профілактичний засіб при лікуванні ГРВІ та гострих риносинуситів, сприяє відновленню пошкодженої слизової оболонки носа.

Рисунок 6

Щодо лікування дітей з гострим бактеріальним риносинуситом у рекомендаціях EPOS-2020 відзначається, що дані про вплив антибіотиків на лікування й поліпшення симптомів ГБРС дуже обмежені. Є лише два дослідження з обмеженою кількістю пацієнтів, які не показують суттєвої різниці з плацебо, але демонстру-

ють значно вищий відсоток побічних ефектів. Тому звичайне застосування антибіотиків при цих станах не рекомендується (рівень доказів 1a).

Епітелій носа є основним входом для респіраторних вірусів. Він служить механічним бар'єром для захисту від факторів навколишнього середовища, мікроорганізмів і токсинів, бере участь у вроджених і адаптивних імунних реакціях. У патології риносинуситу ключова роль належить впливу вірусів на епітелій носа і виникненню процесів запалення в ньому. Починаючи з EPOS-2012 з'явилося все більше експериментальних даних, які підтверджують той факт, що епітелій носа є основним входом для респіраторних вірусів та активним компонентом первинної відповіді хазяїна на вірусну інфекцію. Каскад запалення, ініційований епітеліальними клітинами носа, призводить до пошкодження інфільтруючими клітинами, викликає набряк, нагубання, екстравазацію рідини, утворення слизу та обструкції синусів у процесі, що зрештою призводить до ГРС або його загострення.

Він служить механічним бар'єром для захисту від факторів навколишнього середовища, мікроорганізмів і токсинів, бере участь у вроджених і адаптивних імунних реакціях.

Рисунок 7. Епітелій носа є основним входом для респіраторних вірусів

Незважаючи на те, що немає жодних доказів щодо ефективності інтраназальних стероїдів у лікуванні дітей із хронічним риносинуситом, керівна група EPOS підтримує їх використання з огляду на протизапальну дію та відмінну безпеку для дітей. Додавання скороченого курсу системних стероїдів до антибіотика (самого по собі неефективного) є більш ефективним, ніж плацебо, у лікуванні педіатричного ХРС. При цьому рекомендується зважене застосування цієї схеми з урахуванням системних побічних ефектів.

При гострому бактеріальному риносинуситі EPOS-2020 рекомендує застосування гіалуронату натрію. У дослідженні А. Ciofalo гіалуронат натрію оцінювали в 48 пацієнтів з ГБРС відповідно до критеріїв EPOS. Усі вони

отримували гіалуронат натрію з високою молекулярною масою (3 %) плюс фізіологічний розчин (3 мл хлориду натрію 0,9%) або плацебо двічі на день. Результати дослідження продемонстрували, що гіалуронат натрію на 14-ту добу вірогідно зменшував закладеність і виділення з носа, покращував нюх і значно перевершував плацебо.

СінуМакс Сілвер — це назальний спрей, який містить комбінацію протеїнату срібла, Д-пантенолу і гіалуронату натрію та призначений для тривалого лікування гострого бактеріального, атрофічного риносинуситу і післяопераційного ведення пацієнтів. Він сприяє очищенню слизової оболонки носа від пилу, алергенів, назального секрету і зменшенню чутливості слизових оболонок. СінуМакс Сілвер надає антисептичну й протизапальну дію, допомагає відновити прохідність і нормальне функціонування дихальних шляхів, полегшує носове дихання.

Доведено, що використання СінуМакс Сілвер покращує стан у пацієнтів із хронічним риносинуситом, а у хворих після хірургічних втручань у порожнині носа сприяє відновленню слизової оболонки.

Також для лікування риносинуситів EPOS-2020 рекомендує деякі рослинні ліки (за винятком ехінацеї), наприклад BNO 1016, екстракт пеларгонії при застуді й поствірусному ГРЗ, цинеол та екстракт *Andrographis paniculate* SHA-10 при застуді, Mytrol при поствірусному ГРЗ.

До складу СінуМакс Фіто входять ефірні олії сосни гірської, м'яти, евкаліпта, ромашки й α -токоферолу ацетат. Форма СінуМакс Фіто містить цинеол в складі ефірних олій, які створюють на поверхні слизової оболонки носа захисний противірусний шар-бар'єр і сприяють відновленню пошкодженої слизової оболонки носа. Завдяки цим властивостям СінуМакс Фіто може використовуватися як профілактичний засіб при лікуванні ГРВІ та гострих риносинуситів.

Гріндоліс — це європейський натуральний комплекс рослинних флавоноїдів (метилові й диметилові ефіри кверцетину і кемпферолу) на основі екстракту гринделії для назофарингіту. Він також містить евкаліптол, цинеол, рекомендований EPOS при риносинуситі.

До складу препарату Гріндоліс входить екстракт сухої трави гринделії (*Gridelia robusta*), екстракт сухий з ягід ацероли (*Malpighia puniceifolia*), прополіс сухий алкогольний екстракт, ефірне масло м'яти перцевої

(*Mentha piperita*), ефірне масло евкаліпта (*Eucalyptus globulus*). Усі ці компоненти Гріндолісу забезпечують протизапальну, протиалергенну, відхаркувальну, спазмолітичну й безпечну дію, доповнюючи й посилюючи дію один одного.

Гріндоліс зволожує та захищає слизову ротоглотки, зменшує набряк і біль у горлі й синусах, запобігає поширенню запалення в трахею та легені. Механізм проти-запальної та бронхолітичної дії Гріндолісу в дихальних шляхах реалізується за рахунок антилейкотрієнового ефекту, у тому числі на LTD і LTE₄, і зменшення продукції простагландинів. Завдяки цьому нормалізується секреція слизу бронхіальними залозами, в'язкості секрету, зменшується тонус і спазм великих бронхів. Усе це забезпечує зволоження і знеболювання горла, усуває першіння і кашель, зупиняє поширення запалення по дихальних шляхах при ГРВІ.

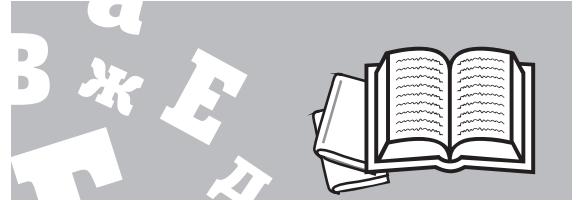
Супутніми симптомами риносинуситу можуть бути фарингіти, ларингіти й подразнення трахеї, що викликають біль у горлі, дисфонію, кашель і загальні симптоми — сонливість, нездужання, лихоманку. Невелика частка хворих на гнійний риносинусит скаржаться на кашель, лицьовий або зубний біль (особливо при односторонньому риносинуситі) і мають аспірацію верхньощелепного антрального відділу.

Для полегшення цих симптомів необхідне призначення фарингеального антисептика, який має протизапальні властивості, тому що зменшення запалення може опосередковано допомогти в полегшенні цих несприятливих симптомів.

Лорангін — це фарингеальний антисептик, до складу якого входить гексетидин, холіну саліцилат і хлорбутанол гемігідрат. Гексетидин має антибактеріальну й протигрибкову активність, холіну саліцилат надає протизапальну дію, хлорбутанол гемігідрат — знеболюючий ефект.

Лорангін випускається у двох лікарських формах — у вигляді спрею або розчину для ротової порожнини. Лорангін спрей 50 мл призначається при симптомах фарингіту, Лорангін розчин для ротової порожнини 120 мл — при ознаках одонтогенної інфекції. Також його використання ефективно при гострому й хронічному тонзиліті, гнійному риносинуситі. Він призначається як дорослим пацієнтам, так і дітям із 6 років.

Підготувала Тетяна Чистик ■



Клінічні варіанти перебігу коронавірусної хвороби у дітей (огляд літератури)

Резюме. Проблема коронавірусної інфекції вимагає подальшого вивчення й узагальнення, оскільки патогенетичні механізми не до кінця з'ясовані, а клінічні дані неоднорідні. Тому є потреба накопичувати відомості про особливості розвитку коронавірусної хвороби в пацієнтів різних вікових груп і ділитися ними задля збагачення клінічного досвіду. Результати лікування й діагностики були використані для висновку щодо клінічних проявів у педіатричних ковід-пацієнтів. Дані були отримані за допомогою баз даних PubMed/MEDLINE і Google Scholar. Як правило, важливими компонентами патогенезу коронавірусної хвороби є тропність вірусу до клітини-хазяїна, цитокіновий шторм, ендотеліальна дисфункція, гемодинамічна нестабільність і дегідратація. Ці патогенні шляхи призводять до поліорганного ураження, тому клінічні ознаки коронавірусної інфекції можуть бути різними. Це залежить від системи, яка страждає від коронавірусу. Проте дитяча ковід-інфекція може мати легкий розвиток з респіраторними ознаками, а може бути мультисистемним запальним синдромом. З іншого боку, існують типові лабораторні ознаки коронавірусної хвороби, які включають значне підвищення маркерів запалення й коагуляції, таких як С-реактивний білок, прокальцитонін, фібриноген і D-димер відповідно. Крім того, коронавірус витіснив інші очікувані етіологічні фактори деяких гострих інфекцій верхніх і нижніх дихальних шляхів і спричинив гострий стенозуючий ларингіт, бронхіоліт або пневмонію. Цікаво, що коронавірус може бути причиною хвороби Кавасаки, тому лікарі повинні звертати увагу на всі клінічні й лабораторні ознаки в дітей, щоб прийняти чітке рішення щодо діагностики й лікування. Переваги цього дослідження полягають у наданні педіатричних особливостей ковіду. Сучасні знання дозволять вчасно підібрати необхідне діагностичне дослідження. Лікарі загальної практики зможуть направити пацієнтів на госпіталізацію до появи ускладнень.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; діти; результати лікування і діагностики; огляд

Вступ

Захворювання дитячого віку залишаються актуальними питаннями сучасної медицини, оскільки здоров'я та система медичного супроводу дітей є значущими критеріями оцінки соціально-економічного розвитку суспільства та, власне, якості життя маленьких пацієнтів. Особливістю дитячого віку є складне поєднання і взаємний вплив динамічних процесів росту і розвитку внутрішніх органів, систем, становлення нейрогуморальної регуляції та взаємодія із зовнішнім світом антигенів, тригерних факторів. Безперечно, важливу роль відіграють фактори спадковості, перебігу

внутрішньоутробного розвитку й дітонародження, резерви адаптації до позаутробного існування і, звичайно, потужний інфекційний чинник. У структурі дитячої захворюваності традиційно спостерігається патологія перинатального періоду і хвороби дихальної системи, проте етіологічними факторами таких розладів часто виступають інфекційні чинники, що віддзеркалюється на особливостях поширення, маніфестації, клінічного поліморфізму і перебігу дитячих захворювань. Однією з ілюстрацій такого стану речей є досвід боротьби із пандемією коронавірусної хвороби, що спіткала світ останніми роками.

Мета роботи: аналіз та узагальнення сучасних літературних даних щодо етіології, патогенезу та клінічної маніфестації коронавірусної хвороби в дитячій популяції з метою удосконалення алгоритмів диференціально-діагностичного пошуку.

Збудник — коронавірус — не є надто невідомим і новим, він був ідентифікований ще у 60-х роках минулого століття в пацієнтів із симптомами застуди, що стало стартом для класифікації родини Coronaviridae з подальшою верифікацією роду Orthocoronavirinae і видів alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, deltacoronavirus. Як природне середовище циркуляції цього збудника були визначені звірі та птахи, іноді він спричиняв серйозні економічні збитки через втрату поголів'я домашніх тварин. Проте коронавірусу вдалося перетнути звичні межі, трансформуючись до Human coronaviruses (HCoVs), і розпочати історію масштабного впливу на людську популяцію [1]. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle-East Respiratory Syndrome (MERS), Coronavirus-2019 (COVID-19), третина від усіх неуточнених застуд, іноді з ускладненнями у вигляді пневмонії, бронхіоліту з тяжкою дихальною недостатністю — ось неповний відомий на сьогодні перелік нозологічних патернів, спровокованих HCoVs [2].

Власне, перші згадки про тяжкий перебіг атипової пневмонії в пацієнтів із КНР, датовані 2002–2003 роками, зрештою були визнані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як SARS у березні 2003 р. Двадцять дев'ять країн регіону (В'єтнам, Тайвань, Сінгапур) були охоплені спалахами захворювання, навіть фіксувалися випадки в Канаді. ВООЗ оголосила про стихання епідемії SARS вже у липні 2003 р. Проте через 10 років на теренах Саудівської Аравії світ отримав черговий виклик, спровокований коронавірусною інфекцією, — MERS. Понад півтори тисячі випадків, серед яких 36 % мали летальний наслідок, у 27 різних країнах Близькосхідного регіону, і не лише його, було зафіксовано станом на квітень 2016 р. Нарешті, у грудні 2019 року світ дізнався про betacoronavirus (2019-nCoV), який був верифікований як SARS-CoV-2 у лютому 2020 року із шляхом передачі інфекції від людини до людини [3]. Уже 11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила про пандемію, спричинену коронавірусом [4]. Остання стала серйозною кризою для всіх галузей без винятку, що посилювалася природною властивістю РНК-вмісного коронавірусу до мутацій. Стали відомі широкому загалу хвороботворні штами Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), уперше описані у Великій Британії, Південній Африці, Індії в грудні 2020 р., а також Gamma (P.1) і Omicron (B.1.1.529) — січень і листопад 2021 р. відповідно в Бразилії та Південній Африці [5]. Як основна патогенетична ланка розвитку захворювання розглядається взаємодія між поверхневим S-білком коронавірусу та ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АТФ2), розташованим на мембранах клітин пацієнта [4]. Оскільки поширеність останнього ферменту є мультиорганною: слизова оболонка респіраторного тракту, ендотелій судин, нейрони й гліальні клітини,

внутрішні органи, швидко наростаюча епітеліальна й ендотеліальна дисфункція спричиняє розвиток системної запальної відповіді з великою кількістю прозапальних цитокінів, що сприяє біологічній активації та міграції нейтрофілів до вогнища запалення. Таким чином патогенетично реалізуються механізми сепсису й поліорганної недостатності, які обумовлюють клінічну картину коронавірусної інфекції [5, 8, 9].

Звичайно, більш вразливим контингентом щодо коронавірусної інфекції виявилось старше покоління, проте й діти грудного віку майже у 12 % (86) випадків хворіють на коронавірусну інфекцію, причому тяжкий перебіг фіксується майже в чверті таких випадків (21) [6]. Описаний лише один випадок підтвердженої лабораторно SARS-CoV-2 інфекції в немовляти, народженого пацієнткою з коронавірусною інфекцією. Троє немовлят, народжених також інфікованими пацієнтками, не мали ні лабораторних, ні клінічних ознак захворювання. Слід зазначити, що всі обмежувальні заходи щодо запобігання респіраторному шляху передачі інфекції були застосовані. Разом з тим при порівнянні випадків дітонародження матерями із SARS і SARS-CoV-2 простежується тенденція до тяжчих ускладнень власне вагітності, включно з перериванням, віддалених наслідків і материнської летальності на тлі SARS [7]. Отже, існує можливість вертикальної передачі інфекції від матері до плода в третьому триместрі вагітності [8], тому є потреба в проведенні вдумливого диференціально-діагностичного пошуку за наявності симптомів респіраторного ураження в немовлят.

Загалом повідомлення про коронавірусну інфекцію в дітей, оприлюднені китайськими вченими, описують дві ключові позиції для верифікації SARS-CoV-2: контакт з хворою дорослою людиною та перебування на ендемічній території поширення патогену. Клінічна ж картина асоціюється з лихоманкою у 80 % випадків (37,7–39,2 °C), кашлем (40 %), болем у горлі (30 %), утрудненим носовим диханням і нежитем (20 %) [6, 10, 18]. Лабораторні дослідження демонструють ріст маркерів активності запального процесу — С-реактивний білок і прокальцитонін на тлі вікової норми ферментів цитолізу (аланінамінотрансфераза (АлАТ), аспартатамінотрансфераза (АсАТ), креатинфосфокіназа (КФК)) і негативних результатів вірусологічного дослідження вірусів грипу А і В [10]. Разом з тим коронавірусна інфекція може асоціюватися з гастроінтестинальними розладами, наростаючою дихальною недостатністю, шоком і нирковою недостатністю, коагулопатією [18].

Проте клініка несправжнього крупу (інспіраторна задишка, «гавкаючий» кашель, осиплість голосу) може маніфестувати в дітей за умови інфікування штамом Omicron. Він зміг витіснити з етіологічної структури несправжнього крупу такі збудники, як: аденовірус (AdV), вірус грипу А і В (IFV), А/В, вірус парагрипу (PIV) 1/2/3/4, людський риновірус (HRV), людський бокавірус (HBoV), коронавірус штаму (CoV) 229E/NL63/OC43, ентеровірус (HEV), метапневмовірус (MPV), респіраторно-синцитіальний вірус (RSV), а

ідентифікація Omicron SARS-CoV-2 сягає понад 90 %. Клініка бронхіоліту й кон'юнктивіту була описана в дитини другого півріччя життя також з верифікованим штамом Omicron [11].

Отже, коронавірусна інфекція в дітей може маніфестувати клінікою гострого респіраторного захворювання з катаральними проявами і гіпертермією, несправжнім крупом, бронхіолітом, кон'юнктивітом або мати безсимптомний перебіг і середньої тяжкості респіраторні прояви порівняно з дорослими або ж, виходячи із патогенетичних ланок захворювання, проявлятися multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

Власне MIS-C — симптомокомплекс, який зазвичай асоціювався із хворобою Кавасакі чи системним васкулітом, токсичним шоком чи міокардитом, цитокіновий шторм став ознакою тяжкої коронавірусної інфекції в дітей, проте зі сприятливими наслідками [12]. Клінічними патернами MIS-C, афільованого з коронавірусною інфекцією, були гастроінтестинальні симптоми, переважно з абдомінальним болем, блюванням, діареєю, гіпертермією, кардіоваскулярні — тахікардія, гіпотензія, колапс, міокардит, зниження фракції викиду лівого шлуночка, і респіраторні — симптоми захворювання верхніх дихальних шляхів, задишка, інфільтративні зміни в легенях. Також діагностувалися наслідки тромботичних ускладнень, такі як інфаркт селезінки й крововилив у головний мозок. Лабораторно визначалися маркери запальної реакції: С-реактивний білок, феритин, інтерлейкін-6, лейкоцитоз, лімфоцитопенія, водночас тромбоцити були у межах вікової норми, а маркери коагуляції (D-димер і фібриноген), тропоніни й мозковий натрійуретичний нейропептид були значно підвищеними [13–15].

Загалом перше повідомлення про MIS-C, датоване квітнем 2020 року, оприлюднене британськими фахівцями, а згодом схожі відомості надійшли із США, Франції [16, 17]. Спільною характеристикою виявився термін маніфестації власне MIS-C, а це від 2-го до 5-го тижня перебігу коронавірусної інфекції, більше того, близько трьох чвертей випадків відзначалися серопозитивним тестом на антибіла до SARS-CoV-2 [16]. Характерними ознаками були постійна лихоманка, системне гіперзапалення, шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, блювання, діарея), зміни шкіри і слизових (висипання, кон'юнктивіт), головний біль або серцева дисфункція. Оскільки в багатьох дітей COVID-19 перебігає безсимптомно або з легкими симптомами, розвиток MIS-C може видатися раптовим і несподіваним [16, 18].

Згадуючи власне хворобу Кавасакі, слід зазначити, що однотайності щодо етіології захворювання і віку пацієнтів немає, проте відслідковується тенденція до маніфестації такого захворювання в ранньому й переддошкільному віці, а саме: 50 % випадків діагностується у віці до 2 років та 80 % — у віці молодше за 5 років, з прикметною зимово-весняною сезонністю і верифікацією вірусного респіраторного збудника в межах від 9 до 42 %. Так, було виявлено в понад чверті випадків риновірус і/або ентеровірус (28 %), парагрип — у 8,7 %,

респіраторно-синцитіальний вірус, вірус грипу, аденовірус і людський коронавірус (штами 229E, HKU1, NL63, OC43) — у менше ніж 5 % випадків [19].

Водночас цікавими є дані з іранської провінції Фарсі восени 2020 року, де були задокументовані симптоми затяжної коронавірусної інфекції (long COVID) у дітей і підлітків, які щонайменше за 3 місяці після завершення стаціонарного лікування скаржилися на втому — 12 (21 %), задишку — 7 (12 %), непереносимість фізичних навантажень — 7 (12 %), слабкість — 6 (10 %) і тяжкість при ходьбі — 5 (9 %) осіб. Отже, ще одним клінічним варіантом коронавірусної інфекції може бути затяжний перебіг захворювання із симптомами з боку кістково-м'язового апарату [20].

Враховуючи поширеність та етіологічне різноманіття уражень кістково-м'язового апарату в дітей, скарги на кульгавість, обмеження рухів у кінцівках, болісність при фізичному навантаженні в кульшових, колінних, зап'ястних суглобах і невиражений субфебрилітет є актуальними й важливими для диференціально-діагностичного пошуку. Такі скарги можуть виникати спонтанно, на перший погляд, проте при детальному вивченні анамнезу хвороби зазвичай виявляються дані про перенесене інфекційне захворювання впродовж 2–3 тижнів до маніфестації ураження кісткової системи, що свідчить на користь розвитку реактивного артрити. При додатковому ультразвуковому обстеженні суглобів виявляється внутрішньосуглобовий випіт [21–23].

У цілому суглобовий синдром у дітей потребує виключення системних захворювань сполучної тканини і реактивного артрити щонайменше. Слід зазначити, що коронавірусна інфекція здатна активувати цитокіни, які є таргетними у схемах лікування ревматоїдного артрити. Оскільки коронавірус ще не вважається тригером ревматоїдного артрити, ця подібність привела до підозри, що COVID-19 може бути фактором ризику щодо маніфестації ревматоїдного артрити [24].

Реактивний артрит (РА) — це асептичний запальний артрит, пов'язаний з інфекційними захворюваннями й афільований із загальною клінічною картиною перебігу хвороби. Клініко-лабораторний поліморфізм інфекцій ускладнює діагностику й виявлення реактивного артрити, що неминуче може привести до хронічних деструктивних захворювань суглобів [25].

Аналізуючи клінічні випадки коронавірусної хвороби в дітей, дійшли висновку, що ураження нервової системи є не частим, а неврологічна симптоматика не має специфічних проявів, разом з тим існує вірогідність розвитку летального кінця, особливо за умови раннього віку дитини й коморбідного стану (гіпоксично-ішемічна енцефалопатія, нейродегенеративні захворювання) або MIS-C. Специфічна неврологічна симптоматика (на кшталт аносмії, міалгії, летаргії, судом) є рідкістю, проте головний біль є звичайною загальною скаргою маленьких пацієнтів з коронавірусною хворобою. Щодо даних нейровізуалізації, то діагностувалося зниження щільності мозолистого тіла й базальних гангліїв майже в третині випадків, дифузна втрата сірої речовини — у чверті й дифуз-

не витончення перивентрикулярної білої речовини внаслідок нейродегенеративного захворювання — у 12,5 % [26].

Автори одного дослідження порівняли особливості маніфестації неврологічної симптоматики в дітей із COVID-19 (95 осіб) і MIS-C (27 осіб). Порушення свідомості діагностувалось у 67,4 і 70 % пацієнтів відповідно, головний біль — у 18,9 % і судоми — у 16,8 % осіб з COVID-19. Також у цій групі у трьох пацієнтів був діагностований артеріальний ішемічний інсульт і в одного пацієнта діагностовано синдром Гієна — Барре (СГБ). У групі пацієнтів з MIS-C приблизно 20 % мали зміни поведінки та ще 20 % — відхилення настрою. Загалом неврологічні симптоми та ознаки були дуже неоднорідними, а порушення свідомості залишалося найчастішим проявом у пацієнтів обох груп. Автори наголошують на важливості врахування психіатричних симптомів у дітей з COVID-19 і/або MIS-C і ускладнень, таких як ішемічний інсульт і СГБ [27].

Особливе місце в клінічній маніфестації коронавірусної хвороби посідає ниркова симптоматика, що зумовлено патогенетичними особливостями розвитку власне інфекційного захворювання та морфологією нефрона і чашково-мискового апарату нирки. Оскільки експресія білка ACE2 досить висока в клітинах ниркових каналців (подоцитах і клітинах проксимальних прямих каналців), це потенційні цільові клітини для коронавірусу [28]. Така особливість є дрібницею в патогенезі ковідного ураження нирок, що може приводити до летальних наслідків. Загалом поширеність ниркових проявів коронавірусної інфекції в дітей становить 13,9 % [29]. Власне в дорослих частота таких подій більша (від 5,1 до 29 %), оскільки існує супутня артеріальна гіпертензія, цукровий діабет чи хронічні хвороби нирок [30]. Проте й у дітей дані про ураження нирок коронавірусною інфекцією різняться — від 3 із 238 (1,2 %) за умови виражених гастроінтестинальних проявів, що спричиняють тяжкий ступінь зневоднення, до 50 % випадків у дітей з тяжким перебігом коронавірусної інфекції з дихальною недостатністю і навіть MIS-C [28]. Важливими ланками патогенезу ураження нирок, окрім вірусної тропності, є ендотеліальна дисфункція, стан гемодинаміки й активність запального процесу.

Виходячи з патогенетичних ланок ураження нирок при коронавірусній хворобі, можемо очікувати на появу сечового синдрому в пацієнтів за рахунок пошкодження каналців і порушення клубочкової фільтрації, а також зміни в результатах ниркових проб. Так, у пацієнтів фіксувалася протеїнурія — 27 % випадків, що мала тенденцію до легкого ступеня, а також виявляли підвищений рівень азоту сечовини й креатиніну в сироватці крові — у 19 %. Додаткові візуалізуючі методи дослідження вказували на запалення паренхіми нирок [31].

Водночас потрібно розуміти, що клінічна маніфестація коронавірусної хвороби є залежною від супутньої патології, отже, перебіг хвороби в цілому важко точно передбачити. У 44 % дітей поруч з коронавірусною інфекцією виявлялося супутнє захворювання:

легеневе (16 %), шлунково-кишкове (11 %), неврологічне (11 %), а астма, цукровий діабет та ожиріння є предикторами тяжкого перебігу коронавірусної хвороби [32].

Прояви коронавірусної інфекції з боку шлунково-кишкового тракту не зовсім патогномонічні, часто їх можуть розцінювати як інтоксикаційний синдром, що може призвести до помилки в диференціальному пошуку й затримки у виборі стратегії лікування. Проте ендоскопічні методи дослідження виявляють лімфоцитарну інфільтрацію слизової стравоходу і лімфоцитарно-плазматичну — у шлунку, дванадцятипалій кишці [33].

Отже, коронавірусна хвороба в дитячій популяції характеризується поліморфною клінічною картиною, зумовленою етіологічними особливостями вірусу й патогенетичними механізмами розвитку.

Безпосередній вплив на маніфестацію захворювання мають особливості активації імунної відповіді в періоді новонародженості й грудному віці, а також експресія рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 на клітинах цільових органів (респіраторний і шлунково-кишковий тракт), що має тенденцію до зростання під впливом лікування гіпертонічної хвороби інгібіторами АПФ і блокаторами АПФ у дорослих, для порівняння [34].

Разом з тим менші показники дитячої летальності, спричиненої коронавірусною хворобою, не мають знижувати клінічну настороженість, особливо лікарів первинного контакту — сімейних лікарів і загальної практики. Під особливим спостереженням повинні перебувати діти з обтяженим перинатальним анамнезом, недоношені, діти з коморбідною патологією.

Перспективи подальших досліджень полягають:

1) у вивченні й узагальненні клінічних даних коронавірусної хвороби в дітей для адаптації диференціально-діагностичного пошуку патогномонічних клінічних маркерів тяжкого перебігу й ускладнень у ковід-пацієнтів;

2) накопиченні та аналізі даних катамнестичного спостереження за дітьми з коронавірусною хворобою.

Список літератури

1. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 2020 Mar 4. 9(3). 186. doi: 10.3390/pathogens9030186. PMID: 32143502; PMCID: PMC7157630.
2. Lim Y.X., Ng Y.L., Tam J.P., Liu D.X. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. *Diseases*. 2016 Jul 25. 4(3). 26. doi: 10.3390/diseases4030026. PMID: 28933406; PMCID: PMC5456285.
3. Elkhatib W.F., Abdelkareem S.S., Khalaf W.S., Shahin M.I., Elfadil D., Alhazmi A., El-Batal A.I., El-Sayyad G.S. Narrative review on century of respiratory pandemics from Spanish flu to COVID-19 and impact of nanotechnology on COVID-19 diagnosis and immune system boosting. *Virol. J.* 2022 Oct 24. 19(1). 167. doi: 10.1186/s12985-022-01902-2. PMID: 36280866; PMCID: PMC9589879.
4. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Здоров'я дитини*. 2020. 15(2). 133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598.

5. Cascella M., Rajnik M., Aleem A., Dulebohn S.C., Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Oct 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2022 Jan. PMID: 32150360.
6. Dong Y., Mo X., Hu Y., Qi X., Jiang F., Jiang Z., Tong S. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun. 145(6). e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32179660.
7. Chan J.F., To K.K., Yuen K.Y. A Case Series of Children With Coronavirus Disease 2019: What Have We Learned? *Clin. Infect. Dis*. 2020 Sep 12. 71(6). 1552-1553. doi: 10.1093/cid/ciaa469. PMID: 32318718; PMCID: PMC7188164.
8. Mehta O.P., Bhandari P., Raut A., Kacimi S.E.O., Huy N.T. Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation. *Front. Public Health*. 2021 Jan 15. 8. 582932. doi: 10.3389/fpubh.2020.582932. PMID: 33520910; PMCID: PMC7844320.
9. Siddique R., Khan S., Shabana L., M. Li, Xue M., Ghanim K., Kaimkhani Z.A., Mahboob S. Neurological complications of COVID-19 in children and the associated immunological responses. *J. King Saud. Univ. Sci*. 2022. 34. 101884.
10. Jiehao C., Jin X., Daojiong L., Zhi Y., Lei X., Zhenghai Q. et al. A Case Series of Children With 2019 Novel Coronavirus Infection: Clinical and Epidemiological Features. *Clin. Infect. Dis*. 2020 Sep 12. 71(6). 1547-1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198. PMID: 32112072; PMCID: PMC7108143.
11. Joon K.L., Seung H.I., Bin A., Ki W.Y., Eun H.C. Etiology and Epidemiology of Croup before and throughout the COVID-19 Pandemic, 2018–2022, South Korea. *Children*. 2022. 9(10). 1542. <https://doi.org/10.3390/children9101542>.
12. Sharma C., Ganigara M., Galeotti C., Burns J., Berganza F.M., Hayes D.A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2021 Dec. 17(12). 731-748. doi: 10.1038/s41584-021-00709-9. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34716418; PMCID: PMC8554518.
13. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur. J. Pediatr*. 2021 Jul. 180(7). 2019-2034. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544
14. Patel J.M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2022 May. 22(5). 53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35314921; PMCID: PMC8938222.
15. Pierce C.A., Herold K.C., Herold B.C., Chou J., Randolph A., Kane B. et al. COVID-19 and children. *Science*. 2022 Sep 9. 377(6611). 1144-1149. doi: 10.1126/science.ade1675. Epub 2022 Sep 8. PMID: 36074833.
16. Kim M.M., Murthy S., Goldman R.D. Post-COVID-19 multi-system inflammatory syndrome in children. *Can. Fam. Physician*. 2021 Aug. 67(8). 594-596. doi: 10.46747/cfp.6708594. PMID: 34385205; PMCID: PMC9683428.
17. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
18. Gupta M., Gupta N., Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022 Apr 26. 24(2). 21r03218. doi: 10.4088/PCC.21r03218. PMID: 35486940.
19. Jones V.G., Mills M., Suarez D., Hogan C.A., Yeh D., Segal J.B. et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp. Pediatr*. 2020 Jun. 10(6). 537-540. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32265235.
20. Asadi-Pooya A.A., Nemati H., Shahisavandi M., Akbari A., Emami A., Lofth M. et al. Long COVID in children and adolescents. *World J. Pediatr*. 2021 Oct. 17(5). 495-499. doi: 10.1007/s12519-021-00457-6. Epub 2021 Sep 3. Erratum in: *World J. Pediatr*. 2022 Jul 3; PMID: 34478045; PMCID: PMC8414448.
21. Sinaei R., Pezeshki S., Parvaresh S. et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2021. 19. 89.
22. Gasparotto M., Framba V., Piovella C., Doria A., Iaccarino L. PostCOVID-19 arthritis: a case report and literature review. *Clin. Rheumatol*. 2021. 40. 3357-62.
23. Jali I. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *Cureus*. 2020. 12. e11761.
24. Baimukhamedov C., Barskova T., Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021. 3. e324-5.
25. Tugelbayeva A., Ivanova R., Goremykina M., Rymbayeva T., Toktabayeva B. Reactive arthritis in children (Review). *Georgian Med. News*. 2021. (311). 130-135.
26. Hegazi M.A., Saeedi F.A., Atwah A.F., Sayed M.H., Albeladi A.A., Alyoubi S.B. et al. Neurological Manifestations in Pediatric COVID-19 Patients Hospitalized at King Abdulaziz University Hospital, Jeddah, Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Children*. 2022. 9(12). 1870. <https://doi.org/10.3390/children9121870>.
27. Abbati G., Attaianesi F., Rosati A., Indolfi G., Trapani S. Neurological Involvement in Children with COVID-19 and MIS-C: A Retrospective Study Conducted for More than Two Years in a Pediatric Hospital. *Children*. 2022. 9(12). 1809. <https://doi.org/10.3390/children9121809>.
28. Mittal A., Nadig P., Singh K. Renal manifestations of COVID 19 in children. *J. Family Med. Prim. Care*. 2022 Jun. 11(6). 2302-2310. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1777_21. Epub 2022 Jun 30. PMID: 36119332; PMCID: PMC9480659.
29. Pousa P.A., Mendonça T.S.C., Oliveira E.A., Simões-E-Silva A.C. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 in children: A comprehensive review and pathophysiological considerations. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2021. 97. 116-39.
30. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020. 97. 829-38.
31. Han X., Ye Q. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. *J. Med. Virol*. 2021 Mar. 93(3). 1387-1395. doi: 10.1002/jmv.26653. Epub 2020 Nov 22. PMID: 33150973.
32. Kalyanaraman M., Anderson M.R. COVID-19 in Children. *Pediatr. Clin. North Am*. 2022 Jun. 69(3). 547-571. doi: 10.1016/j.pcl.2022.01.013. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35667761; PMCID: PMC8808705.
33. Pegoraro F., Trapani S., Indolfi G. Gastrointestinal, hepatic and pancreatic manifestations of COVID-19 in children. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2022 Apr. 46(4). 101818. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101818. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34607068; PMCID: PMC8486685.
34. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? *Acta Paediatr*. 2020. 109. 1082-1083.

Отримано/Received 10.08.2023

Рецензовано/Revised 21.09.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.10.2023 ■

Information about authors

Bulat L.V., MD, PhD, professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7663-3598>

Lysunets O.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Pediatric Diseases with Patient Care, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9225-9893>

Didyk N.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of Medical Faculty № 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4296-4591>

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.

L.M. Bulat, O.V. Lysunets, N.V. Didyk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

**Clinical variants of the coronavirus disease in children
(review of literature)**

Abstract. The problem of coronavirus disease (COVID) requires further study and generalization because the pathogenetic mechanisms are not fully elucidated, and the clinical data are varied. Therefore, it is necessary to accumulate data about the features of coronavirus disease in patients of different age groups in order to enrich the clinical experience. The treatment and diagnosis outcomes were used to make a conclusion about clinical manifestation in pediatric COVID patients. The data were extracted using PubMed/MEDLINE and Google Scholar databases. Generally, important components of coronavirus disease pathogenesis are viral tropism for cell host, cytokine storm, endothelial dysfunction, hemodynamic instability, and dehydration. These pathogenic ways lead to multiorgan injury, so clinical signs of coronavirus infection might be different. It depends on a system that suffers from coronavirus. However, pediatric COVID infection can be mild with respiratory signs, or it can be a multisystem inflammatory syn-

drome. On the other hand, there are typically laboratory features of coronavirus disease, including a significant rise in inflammatory and coagulation markers such as C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen and D-dimer. Moreover, coronavirus has displaced other expected etiological factors of some acute upper and lower respiratory tract infections and caused acute stenosis laryngitis, bronchiolitis, or pneumonia. Interestingly, coronavirus might be a cause of Kawasaki disease, therefore, physicians should pay attention to all clinical and laboratory signs in children in order to make a clear decision about diagnosis and treatment. The benefits of this study consist in presentation of pediatric COVID features. Modern knowledge will allow to choose necessary diagnostic test in time. General practitioners will be able to refer the patients to hospital before complication arise.

Keywords: coronavirus disease; children; treatment and diagnosis outcomes; review



Регуляція мікроРНК за допомогою продуктів харчування. Частина 2. Продукти харчування тваринного походження

Резюме. У науковому огляді наведено механізми регуляції біологічних процесів організму людини мікроРНК за допомогою продуктів харчування, а саме продуктів харчування тваринного походження. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Відомо, що молекули мікроРНК молока зберігають біологічну активність у травному тракті протягом тривалого часу, досягають слизової оболонки кишечника й проникають у внутрішній континуум організму. Зазначено, що в грудному молоці мікроРНК переважно знаходяться в екстрацелюлярних везикулах, які є сигнальними, що опосередковують ефективність молекулярної комунікації між матір'ю та її дитиною. Було показано, що грудне молоко містить близько 1400 різних мікроРНК, більшість яких знаходяться в екзосомах. У таблиці наводяться дані про те, що вміст мікроРНК у грудному молоці змінюється протягом післяпологового періоду. Науковці вважають, що велика кількість мікроРНК міститься як у сирому коров'ячому молоці, так і в комерційних молочних продуктах харчування. Штучні молочні суміші є мікроРНК-дефіцитними молочними продуктами харчування. Автори наводять дані, що дефіцит miR-148a асоційований з розвитком таких патологічних процесів гепатобіліарної системи, як запалення, фіброз печінки, канцерогенез і порушення ліпідного обміну. Показано, що м'ясні продукти містять великі обсяги різноманітних мікроРНК, які можуть зберігати функціональну активність навіть після термічної обробки. Отже, у всебічному огляді з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено: у сучасній науковій літературі автори відзначають горизонтальне переміщення від тварин до організму людини численних молекул мікроРНК. Основним продуктом харчування, що відновлює дефіцит мікроРНК, є молоко. Грудне молоко містить мРНК, мікроРНК і безліч інших активних субстанцій. Вигодування дітей штучними молочними сумішами призводить до вираженого дефіциту екзогенних мікроРНК. Зміна структури транскриптому людини обумовлена вживанням м'ясних продуктів.

Ключові слова: мікроРНК; грудне молоко; коров'яче молоко; штучні молочні суміші; м'ясо; огляд

Вступ

Серією різноманітних за дизайном і методами дослідження робіт доведено, що функціонально активні мікроРНК можуть потрапляти в організм людини з продуктами харчування тваринного походження: з молоком [6, 7, 26, 27, 55], яйцями [56], м'ясом [16] та ін. Встановлено присутність численних дієтичних мікроРНК, що не належать людському організму, у 528 різних людських біологічних рідинах і зразках тканин [14].

Продукти харчування тваринного походження

Молоко

Молоко є основним продуктом харчування, що відновлює дефіцит мікроРНК. Більшість мікроРНК молока включено в екзосоми, що дозволяє молекулам мікроРНК зберігати біологічну активність у травному тракті протягом тривалого часу, досягати слизової оболонки кишечника й проникати у внутрішній континуум організму.

нуум організму [29, 36]. Припускають, що мікроРНК молока переважно поглинаються у верхньому відділі тонкої кишки [6]. В організмі реципієнта хепоміР молока мають регулюючий вплив на численні біологічні процеси [20].

Грудне молоко

У грудному молоці мікроРНК переважно знаходяться в екстрацелюлярних везикулах (extracellular vesicles — EV), які є сигнальними, що опосередковують ефективність молекулярної комунікації між матір'ю та її дитиною [42, 65]. Присутність EV у грудному молоці вперше було встановлено Charlotte Admugе та співавторами [2] у 2007 році. Екстрацелюлярні везикули грудного молока містять мРНК, мікроРНК і безліч інших активних субстанцій, що беруть участь у контролі над різноманітними біологічними процесами, у тому числі над активністю біосинтезу аміноацил-тРНК, обміну глюкози, галактози, жирних кислот тощо [34]. У кількох дослідженнях, присвячених вивченню мікроРНК у грудному молоці, було продемонстровано, що грудне молоко містить близько 1400 різних мікроРНК, більшість яких знаходяться в екзосомах [3, 4, 31, 45, 58, 67].

В оригінальному дослідженні Mercedes Rubio та співавторами [50] продемонстрували, що грудне молоко містить 1182 мікроРНК, 12 084 ізомери і 1053 інших малих некодуєчих РНК (піРНК, тРНК, міРНК, малі ядерцеві РНК). Причому грудне молоко і сироватка крові кожної обстеженої характеризується різними профілями малих некодуєчих РНК — 308 мікроРНК, 1790 ізомерів і 778 піРНК, тРНК, міРНК, малі ядерцеві РНК вірогідно відрізняються за концентрацією в даних біологічних рідинах [50].

Структура транскриптому мікроРНК в екзосомах грудного молока характеризується нерівномірністю розподілу представництва різних мікроРНК: десять мікроРНК становлять 62–70 % від загальної кількості всіх мікроРНК, виявлених у грудному молоці жінок. На

вміст miR-148a-3p припадає 35,45 % від загальної кількості всіх мікроРНК [50, 51, 67]. МікроРНК miR-148a безпосередньо бере участь у посттранскрипційній регуляції та експресії нуклеарного рецептора сімейства 1 (nuclear receptor subfamily 1 group I member 2/pregnane X receptor — NR1I2/PXR) у гепатоцитах [54]. У той же час miR-148a-опосередковане зниження експресії NR1I2 призводить до порушення екскреції жовчних кислот і розвитку холестазу [49]. Тому при природному вигодовуванні необхідно враховувати обсяг грудного молока, особливо в дітей з холестатичними явищами, оскільки надлишок miR-148a може призвести до розвитку внутрішньопечінкового холестазу [66].

Цікаво і те, що високий рівень деяких мікроРНК (miR-148a, miR-30a, let-7a, let-7b і let-7f) характерний для молока більшості видів ссавців (свиней, корів, щурів) [51].

Представництво мікроРНК у грудному молоці змінюється протягом післяпологового періоду (табл. 1).

З десяти найбільш представлених мікроРНК грудного молока, що секретується через три місяці після пологів, чотири мікроРНК (miR-30b-5p, miR-148a-3p, miR-182-5p і miR-200a-3p) — це мікроРНК, які беруть активну участь у регуляції активності запалення та імунної відповіді. Так, miR-30b-5p викликає імносупресію, miR-182-5p індукуює продукцію IL-2 і сприяє активності Т-клітинної відповіді, miR-200a-3p асоціюється з розвитком лімфоми Ходжкіна. МікроРНК miR-148a-3p пригнічує експресію: 1) TGFB-індукованого фактора гомеобокс 2 (TGFB induced factor homeobox 2 — TGIF2), який надекспресується при раку яєчника; 2) нуклеарного рецептора NR1I2, який є фактором транскрипції, що регулює індуковану експресію транспортерів і ферментів, що метаболізують ксенобіотики; 3) ДНК-метилтрансферази 3b (DNMT3B), яка здійснює метилювання ДНК на ранній стадії ембріогенезу. Інші мікроРНК першої десятки також є біологічно значущими молекулами. Наприклад, miR-29a-3p, взаємодіючи з мРНК IFN- γ ,

Таблиця 1. Характеристика профілю субпопуляцій мікроРНК, які найбільше представлені в грудному молоці в післяпологовому періоді

| Час після пологів | МікроРНК з найбільшим представництвом у грудному молоці | Досліджувана фракція грудного молока | Джерело |
|-------------------|--|--|---------|
| 24–72 години | miR-200b-3p, miR-30a-5p, miR-200a-3p, miR-200c-3p, miR-146b-5p, miR-200a-5p, miR-30b-5p, miR-141-3p | Молоко, позбавлене глобул, клітин і великих уламків молочного жиру | [50] |
| 6–12 тижнів | miR-148a-3p, let-7a-5p, miR-200c-3p, miR-146b-5p, let-7f-5p, miR-30d-5p, miR-103a-3p, let-7b-5p, let-7g-5p, miR-21-5p (жінки різних етнічних груп) | Ліпідна фракція | [45] |
| 2 місяці | miR-148a-3p, miR-30b-5p, let-7f-5p, miR-146b-5p, miR-29a-3p, let-7a-5p, miR-141-3p, miR-182-5p, miR-200a-3p, miR-378-3p (китайки) | Молоко, збагачене EV з використанням методу Echoquick | [67] |
| 3 місяці | miR-148a-3p, miR-22-3p, miR-30d-5p, let-7b-5p, miR-200a-3p, let-7a-5p, let-7f-5p, miR-146b-5p, miR-24-3p, miR-21-5p (норвезькі жінки) | Молоко, збагачене EV з використанням методу Echoquick | [51] |
| 2–11 місяців | miR-92a-3p, miR-155-5p, miR-181a-5p, miR-181b-5p, let-7i-5p, miR-146b-5p, miR-223-3p, miR-17-5p (японки) | Молоко, позбавлене глобул, клітин і великих уламків молочного жиру | [31] |

пригнічує Th1-асоційовану імунну відповідь; miR-141-3p бере участь у розвитку раку товстої кишки; miR-378-3p відіграє важливу роль у метаболізмі клітин молочної залози; a miR-146b-5p модулює активність NF-κB-асоційованого сигнального каскаду; let-7f-1-5p і let-7f-2-5p, let-7a-2-5p і let-7a-3-5p є ключовими регуляторами розвитку органів і тканин [67].

У грудному молоці містяться мікроРНК як людини, так і рослин. Anna Lukasik та співавтори [39, 40], досліджуючи мікроРНК-транскриптом у жінок через два місяці після пологів, встановили наявність 35 хеноміР, що належать до 25 родин мікроРНК рослин. Найбільш представленими типами мікроРНК рослин у грудному молоці є ath-miR-166a, rab-miR-951, ptc-miR-472a і bdi-miR-168. Вплив деяких рослинних мікроРНК, що виявляються у грудному молоці, на макроорганізм людини подано в табл. 2.

Вважають, що мікроРНК грудного молока матері регулюють посттранскрипційну експресію генів-мішеней у клітинах дитячого організму, і насамперед епітелію травного тракту. МікроРНК грудного молока є одним із ключових факторів, що сприяють дозріванню кишечника й формуванню мікробіому дитини [51].

У 2022 році під керівництвом професора Олександра Євгеновича Абатурова [1] було встановлено, що в грудному молоці матерів недоношених новонароджених концентрація miR-155 вища порівняно з грудним молоком матерів, діти яких народилися відповідно до очікуваного терміну гестації. У свою чергу, мікроРНК-155 є представником групи miR, які мають значний вплив на стан імунної системи. Відомо, що miR-155 є регулятором активності запального процесу [41]. Також у дослідженні визначено, що мікроРНК-155 грудного молока матері сприяє експресії фактора транскрипції FOXP3 (Forkhead Box P3), що, у свою чергу, вірогідно підвищує рівень диференційованих Treg-клітин у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, що сприяє посиленню імунної толерогенності й перешкоджає розвитку запальної реакції в кишечнику [1].

Вигодовування дітей грудним молоком на першому році життя запобігає розвитку нутрієнт-асоційованих захворювань печінки [32], і, ймовірно, у цьому протективному впливі молока не останню роль відіграє опосередкована дія мікроРНК, що містяться в молоці матері.

Коров'яче молоко

Великі кількості мікроРНК містяться як у сирому коров'ячому молоці [12, 48], так і в комерційних молочних продуктах харчування [7, 8], у тому числі в молочних сумішах, призначених для харчування дітей першого року життя [26].

МікроРНК комерційного коров'ячого молока містяться у двох видах EV — високої (HD-EV) і низької щільності (LD-EV), що різняться за вмістом протеїнів і мікроРНК. Великі ALIX-, HSP70-/low і TSG101-/low екзосоми значно збагачені саме резистентними до дії рибонуклеаз мікроРНК: bta-miR-223 і bta-miR-125b. Підтвердженими мішенями miR-223 є мРНК гранзіму В, кінази IKKα, протеїну NLR сімейства NLRP3, протеїну Roquin, факторів транскрипції STAT3, c/EBPβ, E2F1, FOXO1, NFI-A, NF-κB. Взаємодіючи з мРНК-мішенями, miR-223 регулює диференціювання гемопоетичних клітин, особливо гранулоцитів, активність остеокластогенезу, індукує супресію запального процесу й сприяє проліферації клітин [22, 53, 57]. З іншого боку, miR-223 індукує IL-17-опосередковане запалення. Встановлено, що miR-223 пригнічує експресію рецептора D IL-17 (IL-17 receptor D — IL-17RD) у синовіальних клітинах, що супроводжується посиленням активності IL-17-залежної реакції [44]. У зв'язку з цим у хворих із захворюваннями, що супроводжуються вираженою активністю продукції IL-17, зокрема ревматоїдним артритом [38], вживання великої кількості коров'ячого молока може призвести до погіршення стану здоров'я. Незважаючи на те, що мікроРНК у комерційному коров'ячому молоці переважно містяться в EV, більшість з них має високу чутливість до дії рибонуклеаз молока [8, 30] і травного тракту [7].

Таблиця 2. Вплив рослинних мікроРНК, присутніх у грудному молоці, на організм людини [40]

| Рослинні мікроРНК | мРНК-мішень | Протеїн | Вплив на молекулярні сигнальні шляхи | Можливий біологічний ефект пригнічення експресії (TargetGene) |
|-------------------|-------------|---|---|---|
| zma-miR-156a | HRH2 | Гістаміновий рецептор H2 | Регулювання секреції соляної кислоти; кишкової секреції, рухливості травного тракту | Зниження кислотності шлункового соку; зниження рівня захворюваності; блокування гістамінових ефектів |
| ctr-miR-167 | PVRL4 | Протеїн-4, пов'язаний з рецептором поліовірусу (нектин-4) | Порушення клітинної адгезії через трансгомофільні й гетерофільні взаємодії | Запобігання інфікуванню вірусом кору |
| ath-miR-166a | IL1RL1 | Протеїн-1, подібний до рецептора інтерлейкіну-1 | Інгібування рецептора IL-33 | Інгібування Th ₂ -асоційованої імунної відповіді (наприклад, при алергічних захворюваннях) |
| ath-miR-319b | ZEB1 | Протеїн цинкового пальця гомеобокс 1, що зв'язує E-box | Репресування експресії гена IL2 Т-лімфоцитів | Індукція ЕМП |
| | IL18RAP | Аксесуарний протеїн рецептора інтерлейкіну-18 | Порушення функціонування рецептора IL-18 | Інгібування Th ₁ -асоційованої імунної відповіді |

МікроРНК miR-125 є сімейством висококонсервативних транскриптів — miR-125a-3p, miR-125a-5p, miR-125b-1 і miR-125b-2, що збереглися в процесі еволюції від нематої до людини. Мішенями miR-125 є гени деяких факторів транскрипції (STAT3), IL-6, TGF- β , металопротейназ, тумор-супресуючого протеїну p53, проапоптотичного протеїну BAK1, протеїнів BCL-2 і HuR. Зміна експресії мішеней miR-125 може призвести до аномальної активності проліферації клітин, інвазії та метастазування пухлини [61]. МікроРНК miR-125b вважають найважливішим онкогенним фактором. Також miR-125 має прозапальну активність і відіграє певну роль у захисті організму від бактеріальних або вірусних інфекцій (рис. 1) [35, 52].

Більшість запальних та аутоімунних захворювань супроводжуються зниженням рівня miR-125a, і лише для хронічного риносинуситу характерне підвищення рівня miR-125b у сироватці крові (рис. 2) [35].

Імовірно, прийом коров'ячого молока при хронічному риносинуситі протипоказаний, оскільки може призвести до ще більшого надлишку miR-125b. При постійному прийомі великих обсягів молока необхідно враховувати, що надлишок miR-125b: 1) пригнічує активність відповіді на вплив патоген-асоційованих молекулярних патернів інфекційних агентів, у тому числі вірусів, що викликають гепатит [15, 47]; 2) пригнічує генерацію оксиду азоту активованими макрофагами; 3) сприяє проліферації клітин раку молочної залози 4T₁ *in vitro* та росту пухлини 4T₁ *in vivo* [60].

S.R. Baier і співавтори [6] показали, що miR-29b і miR-200c коров'ячого молока впливають на організм реципієнта. Так, після чотиритижневого вживання мікроРНК-збагаченого молока концентрація miR-29b і miR-200c у сироватці крові експериментальних мишей лінії C57BL/6J зменшується на 61 % порівняно з базальним рівнем. У мононуклеарних клітинах крові

даних мишей збільшується експресія runt-пов'язаного транскрипційного фактора 2 (runt related transcription factor 2 — RUNX2), мРНК якого є мішенню miR-29b, на 31 % порівняно з вихідним рівнем. Додавання в клітинну культуру екзосом молока у дозах, які імітують постпрандіальні концентрації miR-29b і miR-200c, призводить до зниження активності репортерного гена на 44 і 17 % відповідно. Автори вважають, що ендогенний синтез мікроРНК не компенсує дефіциту мікроРНК, які надходять з їжею, і що існує природна необхідність нутритивної дотації екзогенними мікроРНК. Було показано, що miR-29b пригнічує активність метастазування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) за рахунок безпосереднього впливу на ТЕТ діоксигеназу 1 (tet methylcytosine dioxygenase 1 — TET1) [37], а дефіцит miR-29b супроводжується зниженням рівня контролю над епігенетичною регуляцією експресії генів, посиленням метилювання гена PTEN, що сприяє прогресуванню фіброзу печінки [63]. Необхідно враховувати, що miR-200c є одним із суттєвих мікроРНК-факторів, які беруть участь у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [19]. З іншого боку, дефіцит miR-200c супроводжується підвищенням рівня парацелюлярної проникності за рахунок інгібування експресії оклюдину і, як наслідок, збільшенням ризику інфікування гепатоцитів вірусом гепатиту С [18].

У той же час, на думку Amanda Auerbach та співавторів [5], не існує наукових фактів, що вірогідно доводять передачу мікроРНК з молоком, яке приймається всередину, у циркулююче русло крові дорослих людей.

Штучні молочні суміші

Штучні молочні суміші є мікроРНК-дефіцитними молочними продуктами харчування. Зокрема, продемонстровано, що молочні суміші містять лише 10 % miR-148a від кількості, що виявляється в цілому

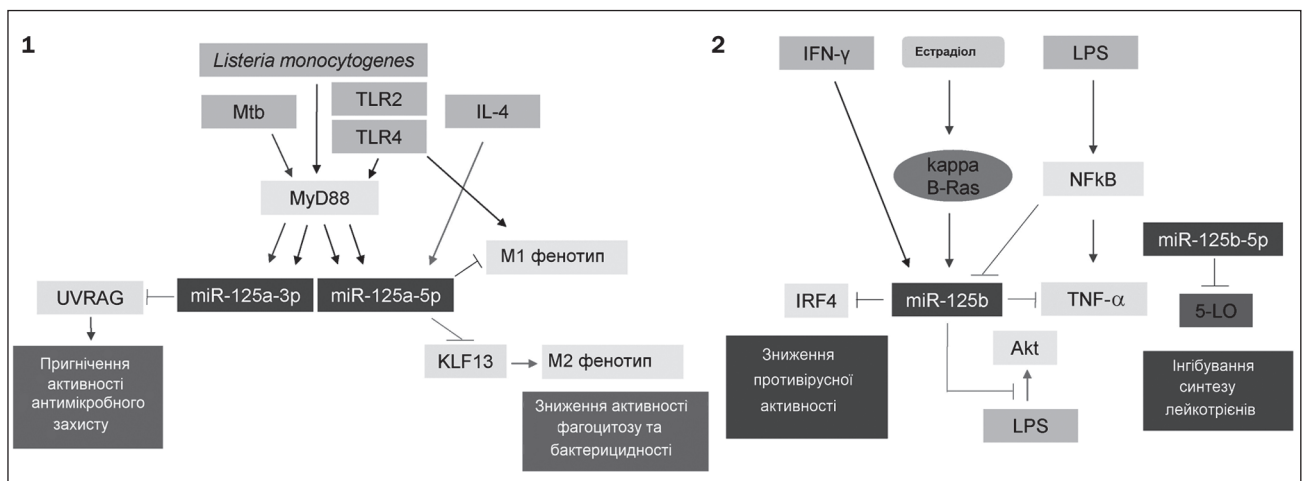


Рисунок 1. Регулююча роль miR-125a і miR-125b у розвитку запальної реакції [35]

Примітка: MiR-125a-3p і miR-125a-5p інгібують активність імунної відповіді на інфікування мікроорганізмами. МікроРНК miR-125a-3p пригнічує експресію UVRAG (UV radiation resistance associated), яка бере участь у захисті макроорганізму від інфекційних агентів. MiR-125a-5p пригнічує розвиток макрофагів M1-фенотипу, що індукується збудженням рецепторів TLR такими лігандами, як Pat3CSK4 (Pat3) і ліпополісахарид (lipopolysaccharide — LPS). МікроРНК miR-125a-5p сприяє розвитку макрофагів фенотипу M2 і пригнічує їх фагоцитарну й бактерицидну активність за рахунок інгібування експресії KLF3. МікроРНК miR-125b пригнічує активність LPS-індукованого Akt-асоційованого сигнального шляху, а miR-125b-5p пригнічує експресію 5-ліпоксигенази (5-LO).

коров'ячому молоці [12, 20]. Дефіцит miR-148a асоційований з розвитком таких патологічних процесів гепатобіліарної системи, як запалення, фіброз печінки, канцерогенез і порушення ліпідного обміну. Дефіцит miR-148a супроводжується надекспресією гена протеїну, що взаємодіє з тіоредоксином (thioredoxin interacting protein — TXNIP), та активацією NLRP3-інфламасоми. Функціонування NLRP3-інфламасоми супроводжується підвищенням продукції IL-1 β , що індукує розвиток запалення тканин і піроптозу клітин печінки [23]. Показано, що дефіцит miR-148a супроводжується і розвитком фіброзу печінки [11]. Відомо, що прямою мішенню miR-148a є мРНК кінази IKK α комплексу IKK, який регулює активність фактора транскрипції NF- κ B у клітинах ГЦК. У клітинах печінки IKK α діє як негативний регулятор гепатоцитарного диференціювання і промотор підтримки стовбурових клітин, а IKK α -опосередкована активація NOTCH1 індукує розвиток пухлин печінки в експериментальних мишей. Застосування екзогенного аналога miR-148a *in vivo* в експериментальних тварин пригнічує розвиток фіброзу печінки й канцерогенезу, імовірно, за рахунок miR-148a-опосередкованого інгібування I κ B α /NUMB/NOTCH сигнального шляху [28].

МікроРНК miR-148a вважають пухлиносупресуючим фактором у людських клітинах гепатоцелюлярної карциноми [21]. В експериментальних тварин з делецією гена *miR148a*, які отримують дієту з високим вмістом жирів, відзначається висока частота виникнення і швидкий розвиток ГЦК. МікроРНК miR-148a прямо або опосередковано пригнічує експресію численних генів, які кодують фактори, що сприяють розвитку ГЦК (с-MYC, DNMT1, WNT1, YBX1, SIRT7 та PGC1 α). Низький рівень експресії miR-148a асоціюється з несприятливим прогнозом ГЦК [13]. Отже, дефіцит miR-148a є фактором, що сприяє розвитку ГЦК.

Li Cheng і співавтори [13] встановили, що делеція гена miR-148a призводить до акумуляції ліпідів у гепатоцитах і підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові й печінці. Порушення ліпідного обміну, асоційоване з дефіцитом miR-148a, пов'язане з підвищенням експресії генів, продукти яких беруть участь у ліпогенезі й біосинтезі холестерину: 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази (3-hydroxy-3-methyl); коактиватора-1 α рецепторів PPAR γ (PPARG coactivator 1 alpha — PPARGC1A); сиртуїну 7 (sirtuin 7 — SIRT7).

Дефіцит miR-148a сприяє інфікуванню гепатоцитів вірусом гепатиту С [17].

М'ясо

М'ясні продукти містять великі обсяги різноманітних мікроРНК, які можуть зберігати функціональну активність навіть після термічної обробки. J.T. Dever і співавтори [16] продемонстрували, що десять найбільше представлених мікроРНК у яловичині становлять 71–93 % від загальної кількості анованих мікроРНК. У приготованому філе найбільш поширеними мікроРНК є miR-10b-5p (48,8 %), miR-1 (24,1%) і miR-206 (4,8 %); у висушених екстрактах серця — miR-1 (17,0 %), miR-100-5p (16,1 %) і miR-99a-5p (11,0 %); у висушених надниркових екстрактах — miR-10b-5p (71,2 %), miR-143-3p (7,1 %) і 146b-5p (3,7 %). Автори показали, що яловичина містить унікальні профілі гомологічних дволанцюжкових мікроРНК, які зберігаються після термічної обробки.

Для тканин корови, незалежно від їх типу, характерна наявність мікроРНК, як-от miR-10b-5p і miR-143-3p.

Основною мішенню miR-10b є мРНК кластера гомеобокс D (homeobox D cluster — HOXD). МікроРНК miR-10b має прометастатичну дію при раку молочної залози [9], її надлишок несе ризик розвитку фіброзу печінки та ГЦК [59].

МікроРНК miR-143-3p бере активну участь у морфогенезі серця [43] і відіграє ключову роль у розвитку запалення, зокрема, при ревматоїдному артриті. Надлишок miR-143-3p сприяє продукції прозапальних цитокінів IL-1 β , IL-6, CXCL8/IL-8, металопротеїназ MMP-1 і MMP-13 [16] і сприяє розвитку фіброзу печінки [10]. Також для коров'ячого філе характерний високий рівень miR-206, для серцевої тканини — miR-99a-5p і miR-100-5p [16]. Згідно з даними J.T. Dever і співавторів [16], у коров'ячих філе і серці спостерігається високий рівень кількох м'язово-специфічних мікроРНК (myomiR): miR-1, miR-378a-3p і miR-486-5p. Відомо, що надлишок miR-1 асоційований з розвитком ГЦК [33], miR-378a-3p — з розвитком фіброзу печін-

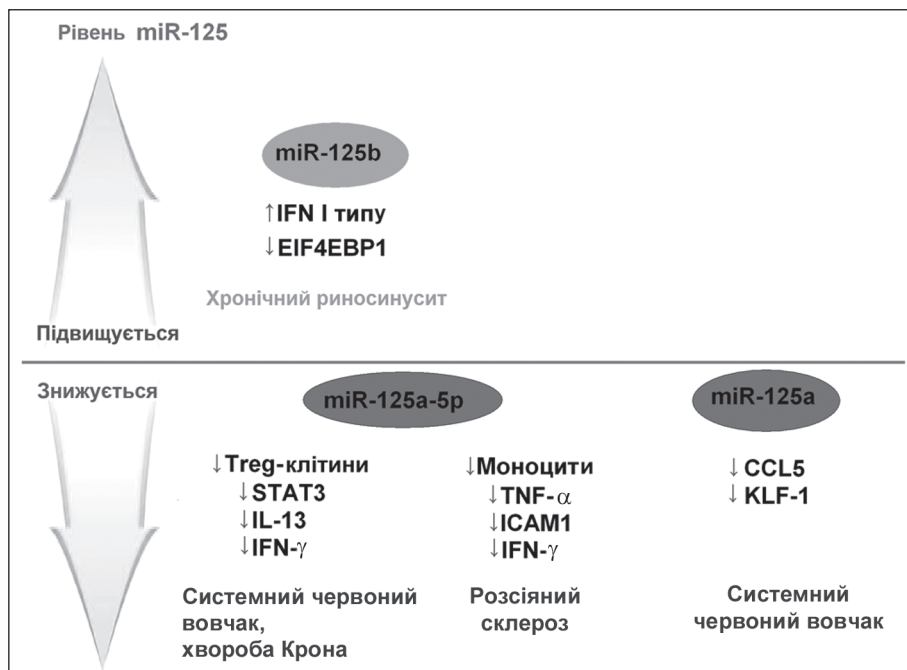


Рисунок 2. Захворювання, асоційовані з miR-125 [35]

ки [25]. МікроРНК miR-206 і miR-486-5p пригнічують проліферацію клітин ГЦК. Протипухлинна активність miR-206 обумовлена тим, що вона пригнічує експресію циклін-залежної кінази 9 (cyclin-dependent kinase 9 — CDK9). Дефіцит активності CDK9 супроводжується зниженням активності клітинної проліферації, зупинкою клітинного циклу й посиленням апоптозу клітин ГЦК [46].

МікроРНК miR-486-5p діє як супресор пухлини в клітинах ГЦК за рахунок пригнічення активності ключових компонентів IGF-асоційованого сигнального шляху — IGF-1R, mTOR, STAT3 і c-MYC, що супроводжується пригніченням проліферації клітин [62].

Вживання м'ясних продуктів пов'язане зі зміною структури транскриптому людини та її схильності до розвитку захворювань. Так, встановлено, що надмірне вживання червоного м'яса асоційоване з підвищенням ризиком розвитку колоректального раку. Надмірне вживання червоного м'яса сприяє підвищенню рівня онкогенних зрілих мікроРНК (miR-17-92 і miR21) у слизовій оболонці прямої кишки. Підвищення продукції miR17-92 і miR21 пов'язане зі збільшенням активності проліферації клітин [24]. Надмірне вживання червоного м'яса пов'язане з рівнем летальності при раку печінки [33]. Не можна виключити, що розвиток ГЦК на тлі м'ясної дієти пов'язаний і з індукцією генерації онкогенних мікроРНК. Також надмірне вживання червоного й обробленого м'яса асоційоване з розвитком НАЖХП [64].

Висновки

При всебічному огляді з використанням новітніх інформаційних пошукових баз даних встановлено, що в сучасній науковій літературі автори визначають горизонтальне переміщення від тварин до організму людини численних молекул мікроРНК. Основним продуктом харчування, що відновлює дефіцит мікроРНК, є молоко. Грудне молоко містить мРНК, мікроРНК і безліч інших активних субстанцій, які беруть участь у контролі над різноманітними біологічними процесами, у тому числі над активністю біосинтезу аміноацил-тРНК, обміну глюкози, галактози, жирних кислот тощо. Штучні молочні суміші, на відміну від грудного молока, є мікроРНК-дефіцитними молочними продуктами харчування. Отже, вигодовування дітей штучними молочними сумішами призводить до вираженого дефіциту екзогенних мікроРНК. Зміна структури транскриптому людини обумовлена вживанням м'ясних продуктів, оскільки навіть після термічної обробки м'ясні продукти містять великі обсяги різноманітних мікроРНК. Надмірне вживання червоного м'яса сприяє підвищенню рівня онкогенних зрілих мікроРНК у слизовій оболонці прямої кишки, пов'язане з рівнем летальності при раку печінки, розвитком гепатоцелюлярної карциноми, неалкогольної жирової хвороби печінки.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Товарицька А.О. Вплив miR-155 грудного молока на стан здоров'я недоношених новонароджених. *Здоров'я дитини*. 2022. 7(17). 53-59. DOI: 10.22141/2224-0551.17.7.2022.1539.
2. Admyre C., Johansson S.M., Qazi K.R. et al. Exosomes with immune modulatory features are present in human breast milk. *J. Immunol.* 2007 Aug 1. 179(3). 1969-78. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1969.
3. Alsaweed M., Hepworth A.R., Lefevre C. et al. Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. *J. Cell. Biochem.* 2015 Oct. 116(10). 2397-407. doi: 10.1002/jcb.25207.
4. Alsaweed M., Hartmann P.E., Geddes D.T., Kakulas F. MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015 Oct 30. 12(11). 13981-4020. doi: 10.3390/ijerph121113981.
5. Auerbach A., Vyas G., Li A. et al. Uptake of dietary milk miRNAs by adult humans: a validation study. *F1000Res.* 2016 Apr 22. 5. 721. doi: 10.12688/f1000research.8548.1.
6. Baier S.R., Nguyen C., Xie F. et al. MicroRNAs are absorbed in biologically meaningful amounts from nutritionally relevant doses of cow milk and affect gene expression in peripheral blood mononuclear cells, HEK-293 kidney cell cultures, and mouse livers. *J. Nutr.* 2014 Oct. 144(10). 1495-500. doi: 10.3945/jn.114.196436.
7. Benmoussa A., Lee C.H., Laffont B. et al. Commercial Dairy Cow Milk microRNAs Resist Digestion under Simulated Gastrointestinal Tract Conditions. *J. Nutr.* 2016 Nov. 146(11). 2206-2215. doi: 10.3945/jn.116.237651.
8. Benmoussa A., Ly S., Shan S.T. A subset of extracellular vesicles carries the bulk of microRNAs in commercial dairy cow's milk. *J. Extracell. Vesicles.* 2017 Nov 21. 6(1). 1401897. doi: 10.1080/20013078.2017.1401897.
9. Biagioni F., Bossel Ben-Moshe N., Fontemaggi G. et al. The locus of microRNA-10b: a critical target for breast cancer insurgence and dissemination. *Cell. Cycle.* 2013 Aug 1. 12(15). 2371-5. doi: 10.4161/cc.25380.
10. Cabantous S., Hou X., Louis L. et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with *Schistosoma japonicum*. *Int. J. Parasitol.* 2017 Nov. 47(13). 823-830. doi: 10.1016/j.ijpara.2017.05.007.
11. Chen W., Zhao W., Yang A. et al. Integrated analysis of microRNA and gene expression profiles reveals a functional regulatory module associated with liver fibrosis. *Gene.* 2017 Dec 15. 636. 87-95. doi: 10.1016/j.gene.2017.09.027.
12. Chen X., Gao C., Li H. et al. Identification and characterization of microRNAs in raw milk during different periods of lactation, commercial fluid, and powdered milk products. *Cell. Res.* 2010 Oct. 20(10). 1128-37. doi: 10.1038/cr.2010.80.
13. Cheng L., Zhu Y., Han H. et al. MicroRNA-148a deficiency promotes hepatic lipid metabolism and hepatocarcinogenesis in mice. *Cell. Death Dis.* 2017 Jul 13. 8(7). e2916. doi: 10.1038/cddis.2017.309.
14. Cui J., Zhou B., Ross S.A., Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and Human Health. *Adv. Nutr.* 2017 Jan 17. 8(1). 105-112. doi: 10.3945/an.116.013839.
15. Deng W., Zhang X., Ma Z. et al. MicroRNA-125b-5p mediates post-transcriptional regulation of hepatitis B virus replication via the LIN28B/let-7 axis. *RNA Biol.* 2017 Oct 3. 14(10). 1389-1398. doi: 10.1080/15476286.2017.1293770.
16. Dever J.T., Kemp M.Q., Thompson A.L. et al. Survival and Diversity of Human Homologous Dietary MicroRNAs in Conventionally Cooked Top Sirloin and Dried Bovine Tissue Extracts. *PLoS One.* 2015 Sep 22. 10(9). e0138275. doi: 10.1371/journal.pone.0138275.

17. El-Ekiaby N.M., Mekky R.Y., Riad S.E. et al. miR-148a and miR-30a limit HCV-dependent suppression of the lipid droplet protein, ADRP, in HCV infected cell models. *J. Med. Virol.* 2017 Apr. 89(4). 653-659. doi: 10.1002/jmv.24677.
18. Elhelw D.S., Riad S.E., Shawer H. et al. Ectopic delivery of miR-200c diminishes hepatitis C virus infectivity through transcriptional and translational repression of Occludin. *Arch. Virol.* 2017 Nov. 162(11). 3283-3291. doi: 10.1007/s00705-017-3449-3.
19. Feng Y.Y., Xu X.Q., Ji C.B. et al. Aberrant hepatic microRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Cell. Physiol. Biochem.* 2014. 34(6). 1983-97. doi: 10.1159/000366394.
20. Golan-Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V. et al. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017 Oct. 61(10). doi: 10.1002/mnfr.201700009.
21. Han H., Sun D., Li W. et al. A c-Myc-MicroRNA functional feedback loop affects hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2013 Jun. 57(6). 2378-89. doi: 10.1002/hep.26302.
22. Haneklaus M., Gerlic M., O'Neill L.A., Masters S.L. miR-223: infection, inflammation and cancer. *J. Intern. Med.* 2013 Sep. 274(3). 215-26. doi: 10.1111/joim.12099.
23. Heo M.J., Kim T.H., You J.S. et al. Alcohol dysregulates miR-148a in hepatocytes through FoxO1, facilitating pyroptosis via TXNIP overexpression. *Gut.* 2018 Feb 23. pii: gutjnl-2017-315123. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315123.
24. Humphreys K.J., Conlon M.A., Young G.P. et al. Dietary manipulation of oncogenic microRNA expression in human rectal mucosa: a randomized trial. *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2014 Aug. 7(8). 786-95. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0053.
25. Hyun J., Wang S., Kim J. et al. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression. *Nat. Commun.* 2016 Mar 22. 7. 10993. doi: 10.1038/ncomms10993.
26. Izumi H., Kosaka N., Shimizu T. et al. Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *J. Dairy Sci.* 2012 Sep. 95(9). 4831-4841. doi: 10.3168/jds.2012-5489.
27. Izumi H., Tsuda M., Sato Y. et al. Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages. *J. Dairy Sci.* 2015 May. 98(5). 2920-33. doi: 10.3168/jds.2014-9076.
28. Jung K.H., Zhang J., Zhou C. et al. Differentiation therapy for hepatocellular carcinoma: Multifaceted effects of miR-148a on tumor growth and phenotype and liver fibrosis. *Hepatology.* 2016 Mar. 63(3). 864-79. doi: 10.1002/hep.28367.
29. Kahn S., Liao Y., Du X. et al. Exosomal MicroRNAs in Milk from Mothers Delivering Preterm Infants Survive in Vitro Digestion and Are Taken Up by Human Intestinal Cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018 Jun. 62(11). e1701050. doi: 10.1002/mnfr.201701050.
30. Kocic G., Bjelakovic L., Bjelakovic B. et al. Impact of folic acid supplementation on single- and double-stranded RNA degradation in human colostrum and mature milk. *J. Med. Food.* 2014 Jul. 17(7). 804-9. doi: 10.1089/jmf.2013.0093.
31. Kosaka N., Izumi H., Sekine K., Ochiya T. microRNA as a new immune-regulatory agent in breast milk. *Silence.* 2010 Mar 1. 1(1). 7. doi: 10.1186/1758-907X-1-7.
32. Kulkarni S., Mercado V., Rios M. et al. Breast milk is better than formula milk in preventing parenteral nutrition-associated liver disease in infants receiving prolonged parenteral nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2013 Sep. 57(3). 383-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e31829b68f3.
33. Lai Y.C., Ushio N., Rahman M.M. et al. Aberrant expression of microRNAs and the miR-1/MET pathway in canine hepatocellular carcinoma. *Vet. Comp. Oncol.* 2018 Jun. 16(2). 288-296. doi: 10.1111/vco.12379.
34. Le Doare K., Holder B., Bassett A., Pannaraj P.S. Mother's Milk: A Purposeful Contribution to the Development of the Infant Microbiota and Immunity. *Front. Immunol.* 2018 Feb 28. 9. 361. doi: 10.3389/fimmu.2018.00361.
35. Lee H.M., Kim T.S., Jo E.K. MiR-146 and miR-125 in the regulation of innate immunity and inflammation. *BMB Rep.* 2016 Jun. 49(6). 311-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.09.015.
36. Liao Y., Du X., Li J., Lönnerdal B. Human milk exosomes and their microRNAs survive digestion in vitro and are taken up by human intestinal cells. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017 Nov. 61(11). doi: 10.1002/mnfr.201700082.
37. Lin L.L., Wang W., Hu Z. et al. Erratum to: Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer. *Med. Oncol.* 2015 Mar. 32(3). 39. doi: 10.1007/s12032-014-0437-2.
38. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015 Jul. 11(7). 415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53.
39. Lukasik A., Brzozowska I., Zielenkiewicz U., Zielenkiewicz P. Detection of Plant miRNAs Abundance in Human Breast Milk. *Int. J. Mol. Sci.* 2017 Dec 23. 19(1). pii: E37. doi: 10.3390/ijms19010037.
40. Lukasik A., Zielenkiewicz P. In silico identification of plant miRNAs in mammalian breast milk exosomes — a small step forward? *PLoS One.* 2014 Jun 16. 9(6). e99963. doi: 10.1371/journal.pone.0099963.
41. Mahesh G., Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation. *J. Interferon Cytokine Res.* 2019 Jun. 39(6). 321-330. doi: 10.1089/jir.2018.0155.
42. Melnik B.C., Schmitz G. Milk's Role as an Epigenetic Regulator in Health and Disease. *Diseases.* 2017 Mar 15. 5(1). pii: E12. doi: 10.3390/diseases5010012.
43. Miyasaka K.Y., Kida Y.S., Banjo T. et al. Heartbeat regulates cardiogenesis by suppressing retinoic acid signaling via expression of miR-143. *Mech. Dev.* 2011 Jan-Feb. 128(1-2). 18-28. doi: 10.1016/j.mod.2010.09.002.
44. Moriya N., Shibasaki S., Karasaki M., Iwasaki T. The Impact of MicroRNA-223-3p on IL-17 Receptor D Expression in Synovial Cells. *PLoS One.* 2017 Jan 5. 12(1). e0169702. doi: 10.1371/journal.pone.0169702.
45. Munch E.M., Harris R.A., Mohammad M. et al. Transcriptome profiling of microRNA by Next-Gen deep sequencing reveals known and novel miRNA species in the lipid fraction of human breast milk. *PLoS One.* 2013. 8(2). e50564. doi: 10.1371/journal.pone.0050564.
46. Pang C., Huang G., Luo K. et al. miR-206 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells via targeting CDK9. *Cancer Med.* 2017 Oct. 6(10). 2398-2409. doi: 10.1002/cam4.1188.
47. Peng C., Wang H., Zhang W.J. et al. Inhibitory effect of miR-125b on hepatitis C virus core protein-induced TLR2/MyD88 signaling in THP-1 cells. *World J. Gastroenterol.* 2016 May 7. 22(17). 4354-61. doi: 10.3748/wjg.v22.i17.4354.
48. Pieters B.C., Arntz O.J., Bennink M.B. et al. Commercial cow milk contains physically stable extracellular vesicles expressing immunoregulatory TGF- β . *PLoS One.* 2015 Mar 30. 10(3). e0121123. doi: 10.1371/journal.pone.0121123.
49. Rao Z.Z., Zhang X.W., Ding Y.L. et al. miR-148a-mediated estrogen-induced cholestasis in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Role of PXR/MRP3. *PLoS One.* 2017 Jun 2. 12(6). e0178702. doi: 10.1371/journal.pone.0178702.
50. Rubio M., Bustamante M., Hernandez-Ferrer C. et al. Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLoS One.* 2018 Mar 5. 13(3). e0193527. doi: 10.1371/journal.pone.0193527.

51. Simpson M.R., Brede G., Johansen J. et al. Human Breast Milk miRNA, Maternal Probiotic Supplementation and Atopic Dermatitis in Offspring. *PLoS One*. 2015 Dec 14. 10(12). e0143496. doi: 10.1371/journal.pone.0143496.
52. Sun Y.M., Lin K.Y., Chen Y.Q. Diverse functions of miR-125 family in different cell contexts. *J. Hematol. Oncol.* 2013 Jan 15. 6. 6. doi: 10.1186/1756-8722-6-6.
53. Taibi F., Metzinger-Le Meuth V., Massy Z.A., Metzinger L. miR-223: An inflammatory oncomiR enters the cardiovascular field. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014 Jul. 1842(7). 1001-9. doi: 10.1016/j.bbadi.2014.03.005.
54. Takagi S., Nakajima M., Mohri T., Yokoi T. Post-transcriptional regulation of human pregnane X receptor by micro-RNA affects the expression of cytochrome P450 3A4. *J. Biol. Chem.* 2008 Apr 11. 283(15). 9674-80. doi: 10.1074/jbc.M709382200.
55. Title A.C., Denzler R., Stoffel M. Uptake and Function Studies of Maternal Milk-derived MicroRNAs. *J. Biol. Chem.* 2015 Sep 25. 290(39). 23680-91. doi: 10.1074/jbc.M115.676734.
56. Wade B., Cummins M., Keyburn A., Crowley T.M. Isolation and detection of microRNA from the egg of chickens. *BMC Res. Notes.* 2016 May 23. 9. 283. doi: 10.1186/s13104-016-2084-5.
57. Wang X., Gu H., Qin D. et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Sci. Rep.* 2015 Sep 8. 5. 13721. doi: 10.1038/srep13721.
58. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010 Nov. 56(11). 1733-41. doi: 10.1373/clinchem.2010.147405.
59. Wojcicka A., Swierniak M., Kornasiewicz O. et al. Next generation sequencing reveals microRNA isoforms in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2014 Aug. 53. 208-17. doi: 10.1016/j.biocel.2014.05.020.
60. Xu Z., Zhao L., Yang X. et al. Mmu-miR-125b overexpression suppresses NO production in activated macrophages by targeting eEF2K and CCNA2. *BMC Cancer.* 2016 Mar 28. 16. 252. doi: 10.1186/s12885-016-2288-z.
61. Yin H., Sun Y., Wang X. et al. Progress on the relationship between miR-125 family and tumorigenesis. *Exp. Cell. Res.* 2015 Dec 10. 339(2). 252-60. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.09.015.
62. Youness R.A., El-Tayebi H.M., Assal R.A. et al. MicroRNA-486-5p enhances hepatocellular carcinoma tumor suppression through repression of IGF-1R and its downstream mTOR, STAT3 and c-Myc. *Oncol. Lett.* 2016 Oct. 12(4). 2567-2573. doi: 10.3892/ol.2016.4914.
63. Yu F., Chen B., Dong P., Zheng J. HOTAIR Epigenetically Modulates PTEN Expression via MicroRNA-29b: A Novel Mechanism in Regulation of Liver Fibrosis. *Mol. Ther.* 2017 Jan 4. 25(1). 205-217. doi: 10.1016/j.yymthe.2016.10.015.
64. Zelber-Sagi S., Ivancovsky-Wajcman D., Fliss Isakov N. et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J. Hepatol.* 2018 Jun. 68(6). 1239-1246. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.015.
65. Zempleni J., Sukreet S., Zhou F., Wu D., Mutai E. Milk-Derived Exosomes and Metabolic Regulation. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019 Feb 15. 7. 245-262. doi: 10.1146/annurev-animal-020518-115300.
66. Zhang X., Yu L., Ding Y. Human leukocyte antigen G and miR-148a are associated with the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Exp. Ther. Med.* 2014 Dec. 8(6). 1701-1706. doi: 10.3892/etm.2014.1986.
67. Zhou Q., Li M., Wang X. et al. Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int. J. Biol. Sci.* 2012. 8(1). 118-23. doi: 10.7150/ijbs.8.118.

Отримано/Received 19.07.2023

Рецензовано/Revised 26.08.2023

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2023 ■

Information about authors

Aleksandr Abatur, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabatur56@gmail.com; Scopus: 57204482679; https://orcid.org/0000-0001-6291-5386

Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: medredactor@i.ua; https://orcid.org/0000-0001-9261-9051

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.

A.E. Abatur, V.L. Babych
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Regulation of microRNA with food. Part 2. Food of animal origin

Abstract. The scientific review considers the mechanisms of microRNA regulation of biological processes in the human body with the help of food products, namely those of animal origin. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library databases. It is known that microRNA molecules of milk retain their biological activity in the digestive tract for a long time, reach the intestinal mucosa and penetrate the internal continuum of the body. It is stated that in breast milk, microRNAs are mainly found in extracellular vesicles, which are signalosomes that mediate the effectiveness of molecular communication between the mother and her child. Breast milk has been shown to contain about 1,400 different miRNAs, most of which are located in exosomes. The authors indicate that the representation of miRNA in breast milk changes during the postpartum period. Scientists believe that large amounts of microRNAs are found both in raw cow's milk and in commercial dairy foods. Formulas

are miRNA-deficient dairy foods. The authors provide data that miR-148a deficiency is associated with the development of pathological processes of the hepatobiliary system such as inflammation, liver fibrosis, carcinogenesis and lipid metabolism disorders. It has been shown that meat products contain large amounts of various miRNAs, which can retain their functional activity even after heat treatment. So, in a comprehensive review using the latest information search databases, it was found that in the modern scientific literature, the authors determine the horizontal transfer of numerous microRNA molecules from animals to the human body. The main food product that restores microRNA deficiency is milk. Breast milk contains mRNA, microRNA and many other active substances. Feeding children with formulas leads to a pronounced deficiency of exogenous miRNAs. The change in the structure of the human transcriptome is due to the consumption of meat products. **Keywords:** microRNA; miRNA; miR; breast milk; cow's milk; formulas; meat; review

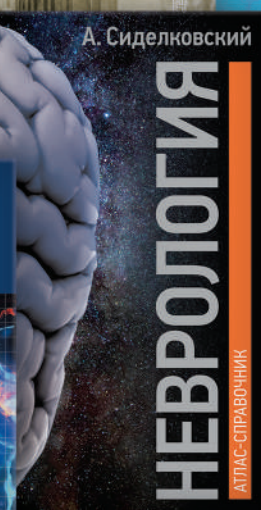
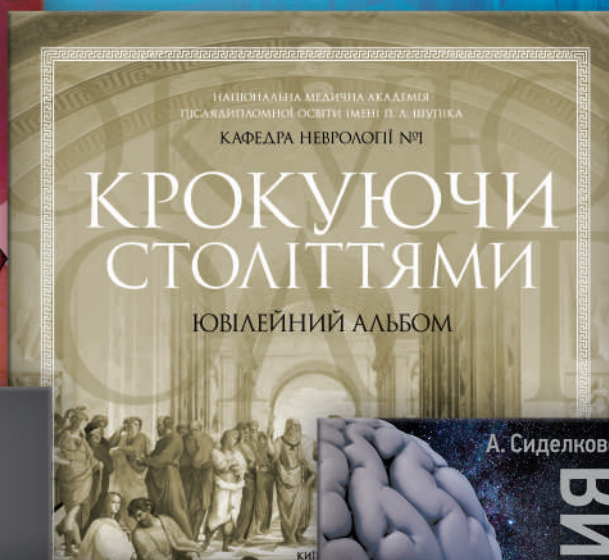
Для нотаток



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55