

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®]

ДИТИНИ

Том 18, № 8, 2023

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

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

Том 18, № 8, 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, № 8, 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, № 8, 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 28.12.2023 р., протокол № 7

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-134. 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)
Большот 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, № 8, 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 28.12.2023, Protocol № 7

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-134. 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

Мітюряєва-Корнійко І.О., Волосовець О.П.,
Кривопустов С.П., Полухіна М.О., Бурлака Є.А.,
Кривонос Ю.М., Ковальчук І.В.

Оцінка ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, у різних областях України протягом останніх 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу 5

Буяк П.З.

Ретроспективний аналіз поширеності гострих респіраторних інфекцій у дітей Івано-Франківської області 12

Сорокман Т.В., Сокольник С.В.,
Попелюк Н.О., Макарова О.В.

Вітамін D як предиктор тяжкого перебігу запальних захворювань кишечника в дітей 18

Лікарю, що практикує

Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І.
Сучасні підходи до лікування синдрому малюкових кольок 27

Огляд літератури

Качуренко А., Левадна Л., Горобець А.,
Прошченко Ю., Калініченко Я.
Сучасні тенденції грудного вигодовування дітей 33

Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабич В.Л.
Медикаментозна регуляція мікроРНК..... 40

Contents

Original Researches

I.O. Mityuryayeva-Korniiko, O.P. Volosovets,
S.P. Kryvopustov, M.O. Polukhina, Ie.A. Burlaka,
Y.M. Kryvonos, I.V. Kovalchuk

Evaluating the efficiency of medical care for children with diabetes mellitus in different regions of Ukraine over the past 20 years (2002–2021) of peacetime..... 5

P.Z. Buiak

Retrospective analysis of the prevalence of acute respiratory infections in children of the Ivano-Frankivsk region 12

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk,
N.O. Popelyuk, O.V. Makarova

Vitamin D as a predictor of severe course of inflammatory bowel diseases in children 18

Practicing Physician

S.L. Nyankovskyy, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Modern approaches to the treatment of infantile colic syndrome..... 27

Review of Literature

A. Kachurenko, L. Levadna, A. Horobets,
Yu. Proshchenko, Ya. Kalinichenko
Modern baby breastfeeding trends 33

Theoretical Medicine

A.E. Abaturon, V.L. Babych
Drug regulation of microRNA 40

Оцінка ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, у різних областях України протягом останніх 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу

Резюме. Актуальність. Зростаюча кількість дітей з цукровим діабетом (ЦД) створює глобальну економічну проблему в галузі охорони здоров'я, зокрема фінансовий тягар для системи охорони здоров'я країни та економічний стрес для сімей дітей, хворих на ЦД. **Мета дослідження.** Оцінити показники ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, різних регіонів України протягом останніх 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу. **Матеріали та методи.** У статті наведені результати статистичної оцінки та епідеміологічного аналізу даних Центру медичної статистики МОЗ України щодо показників інвалідності, рівня госпіталізації, показників надання стаціонарної допомоги серед дитячого населення протягом 2002–2021 років. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми MS Excel, XLSTAT-Pro. **Результати.** Протягом 2002–2021 років найвищими темпами зростає показник первинної інвалідності внаслідок ЦД серед групи підлітків — у 4,1 раза; найменшими — у дітей молодшого шкільного віку — у 3,4 раза, а серед дітей 0–6 років — у 3,6 раза. Питома вага дітей-інвалідів унаслідок ЦД станом на 2017 рік становить 12 % серед вікової групи 0–6 років, 25 % — серед підлітків (15–17 років). Протягом 2013–2021 рр. рівень госпіталізації дітей, хворих на ЦД, збільшився з 1,27 до 1,35 на 1000 відповідного населення, а показник середньої тривалості лікування у стаціонарі зменшився на 19 %. Показник летальності від ускладнень цукрового діабету серед госпіталізованих дітей коливається та не має чіткої тенденції (у 2021 році становив 0,02 на 100 госпіталізованих). **Висновки.** Аналіз ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на ЦД, протягом 2002–2021 рр. в умовах зростання поширеності та захворюваності на ЦД показав стійкі тенденції: до колосального зростання рівня первинної та загальної інвалідності, незначного підвищення рівня госпіталізації, зменшення середньої тривалості лікування у стаціонарі. Отримані результати свідчать про необхідність детального вивчення причин, контролю та перегляду протокольних документів ведення таких хворих.

Ключові слова: діти; цукровий діабет; інвалідність; госпіталізація; смертність

Вступ

На сьогодні цукровий діабет (ЦД) є гострою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. Щороку спостерігається невпинне зростання показників поширеності та захворюваності на ЦД, зокрема серед дитячого населення.

За оцінками, в усьому світі 1 211 900 дітей та підлітків віком 0–19 років включно мають цукровий діабет

1-го типу. Крім цього, близько 108 200 дітей та підлітків віком до 15 років отримують цей діагноз вперше. Якщо розширити віковий діапазон осіб до 19 років, показник зросте до 149 500 дітей [3].

Діабет вважається складним хронічним захворюванням. Несвоєчасна діагностика, неналежна медична допомога, недотримання рекомендацій дитиною та її родиною і факт наявності самої гіперглікемії можуть

мати серйозні ускладнення у вигляді мікросудинних та макросудинних порушень, що призводять до погіршення стану та втрати працездатності (інвалідності). Це є серйозною загрозою для якості життя дитини та її здоров'я. Вплив діабету на інвалідність опосередкований кількома класичними ускладненнями діабету і частково зумовлений самою гіперглікемією, що робить інвалідність показником сукупного впливу діабету на стан здоров'я як окремої людини, так і населення в цілому [9].

Зростаюча кількість дітей з діабетом створює глобальну економічну проблему в галузі охорони здоров'я, у тому числі фінансовий тягар для системи охорони здоров'я країни та економічний стрес для сімей з дітьми, хворими на ЦД [10].

Одним з факторів, що може поліпшити ситуацію, є оцінка ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет. Це може показати прогалини у системі охорони здоров'я країни з подальшою розробкою заходів для поліпшення ситуації з цукровим діабетом в Україні.

Мета дослідження: оцінити показники ефективності надання медичної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, різних регіонів України протягом 20 років (2002–2021 рр.) мирного часу.

Матеріали та методи

У статті наведені результати статистичної оцінки та епідеміологічного аналізу даних Центру медичної статистики МОЗ України щодо показників інвалідності, рівня госпіталізації, показників надання стаціонарної допомоги серед дитячого населення протягом 2002–2021 років.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми MS Excel, XLSTAT-Про. Дослідження відповідає основним положенням Гельсінської декларації про етичні принципи медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України та відповідного засідання університетського комітету з питань етики.

Результати

Серед дитячого населення в Україні за останні десятиліття спостерігається стійка тенденція зростання показників загальної та первинної інвалідності внаслідок ЦД.

У 2021 році вперше інвалідами внаслідок ЦД визнано 1534 дитини, що становить 2,1 на 10 тисяч дитячого населення України 0–17 років (первинна інвалідність).

Порівняно з 2002 роком цей показник зріс колосально, на 250 % (з 0,6 до 2,1 на 10 тисяч відповідного населення). А загалом зареєстровано 10 617 дітей-інвалідів внаслідок ЦД, що становить 14,2 на 10 тисяч відповідного населення (загальна інвалідність). Порівняно з 2002 роком цей показник вражає зріс на 239 % (з 4,2 до 14,2 на 10 тисяч відповідного населення) (рис. 1).

При цьому показник первинної інвалідності протягом 2002–2021 років збільшується у всіх вікових групах: серед дітей віком 0–6 років — у 3,6 раза, 7–14 років — у 3,4 раза, у хворих віком 15–17 років — у 4,1 раза (рис. 2). Також привертає увагу критичний підйом у 2005 році та падіння у 2008 році серед підлітків.

Слід зазначити, що протягом 2002–2021 років у віковій структурі загальної інвалідності внаслідок ЦД спостерігається явне помолодшання: зростає питома вага дітей-інвалідів 0–6 та 7–14 років та, навпаки, зменшується — серед підлітків 15–17 років (рис. 3).

Найвищі показники загальної інвалідності внаслідок ЦД спостерігались серед дітей Харківської (19,4 випадку на 10 тис. населення), Луганської (18,8), Тернопільської (17,7), Львівської (17,3), Київської областей (16,5) та м. Києва (16,5), а найменші — Рівненської (10,6), Закарпатської (11), Кіровоградської (11,4), Чернівецької (12), Сумської (12,7) та Херсонської (12,9) областей. Найвищі показники первинної інвалідності внаслідок ЦД спостерігались серед дітей Івано-Франківської (3,1), Чернігівської (3,0), Львівської (2,7), Луганської (2,5) та Волинської (2,5) областей, а найнижчі — у Сумській (1,3), Рівненській (1,4), Вінницькій (1,7) та Закарпатській (1,7) областях (рис. 4).

Протягом 2013–2021 років одночасно зі збільшенням показників поширеності та захворюваності дітей на ЦД зростає рівень госпіталізації таких хворих. Як видно на рис. 5, у 2013 цей показник становив 1,27, у 2014 році знизився до 1,15, далі до 2019 року зріс до 1,54, у 2020 — знизився до 0,98 (унаслідок зменшен-

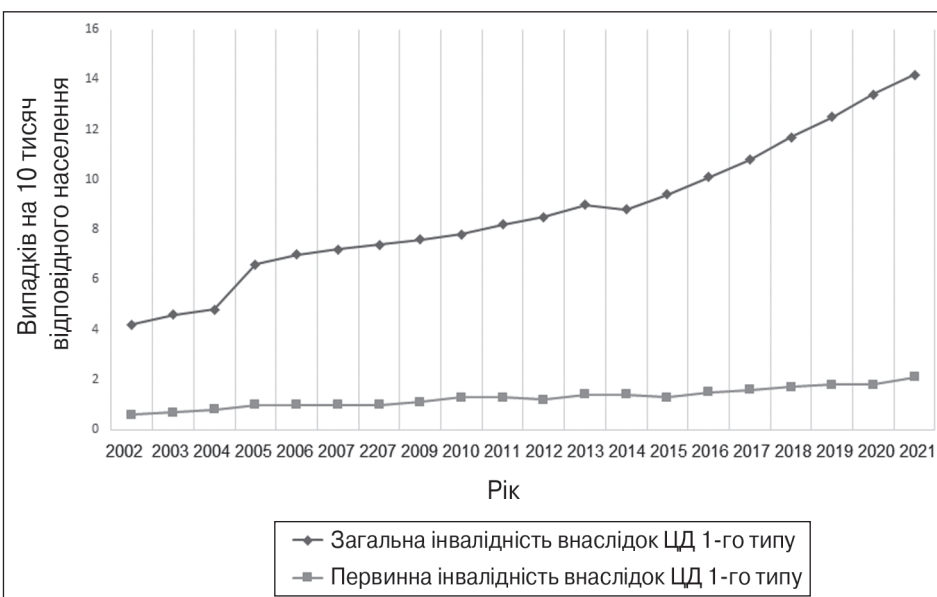


Рисунок 1. Динаміка показників інвалідації та первинної інвалідності внаслідок ЦД у дітей 0–17 років включно у 2002–2021 рр. (на 10 тисяч відповідного населення)

ня госпіталізації дітей під час епідемії COVID-19), а з 2021 року знову почав рости (1,35).

За даними державного реєстру, у 2021 році частота госпіталізації дітей, хворих на цукровий діабет, становила 1,35 на 1000 відповідного населення. Найбільший рівень госпіталізації спостерігався у м. Києві (2,49), Луганській (2,39), Тернопільській (2,13), Миколаївській області (2,094); найменший — у Волинській (0,79), Закарпатській (0,81), Одеській (0,87), Донецькій (0,91), Кіровоградській (0,95), Львівській (0,97), Запорізькій області (0,98) (табл. 1).

Водночас спостерігається тенденція до зменшення середньої тривалості лікування у стаціонарі дітей з цукровим діабетом. Порівняно з 2013 роком кількість ліжко-днів у стаціонарі знизилась на 19 % у 2021 році (табл. 2). Найбільше ліжко-днів провели у стаціонарі хворі на ЦД діти у Хмельницькій області (11,97), місті Києві (11,6), Харківській (11,08), Луганській (10,25) та Черкаській областях (10,06), а найменше — у Київській (5,69), Вінницькій (7,15), Одеській (7,30), Сумській (7,47), Волинській області (7,63) (табл. 1).

За даними державного реєстру за 2021 рік, летальність від ускладнень цукрового діабету серед госпіталізованих дітей віком 0–17 років включно становила 0,02 на 100 госпіталізованих. Протягом 2013–2021 років цей показник коливається та не має чіткої тенденції (табл. 3).

Обговорення

Цукровий діабет — це складне хронічне захворювання. Своєчасна діагностика, належна кваліфікована медична допомога,

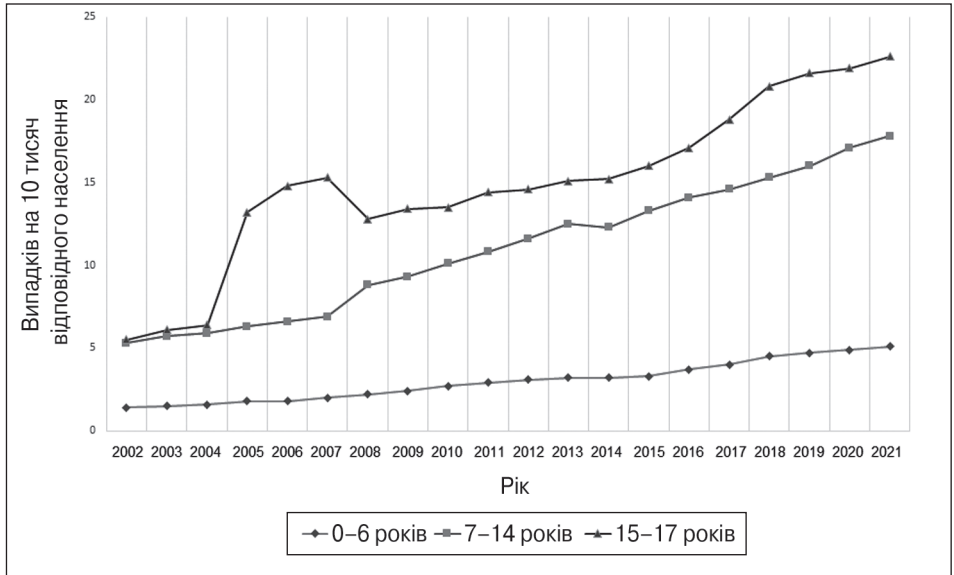


Рисунок 2. Порівняльна динаміка показника первинної інвалідності внаслідок ЦД серед дітей віком 0–6 років, 7–14 років та 15–17 років у 2002–2021 рр. (на 10 тисяч відповідного населення)

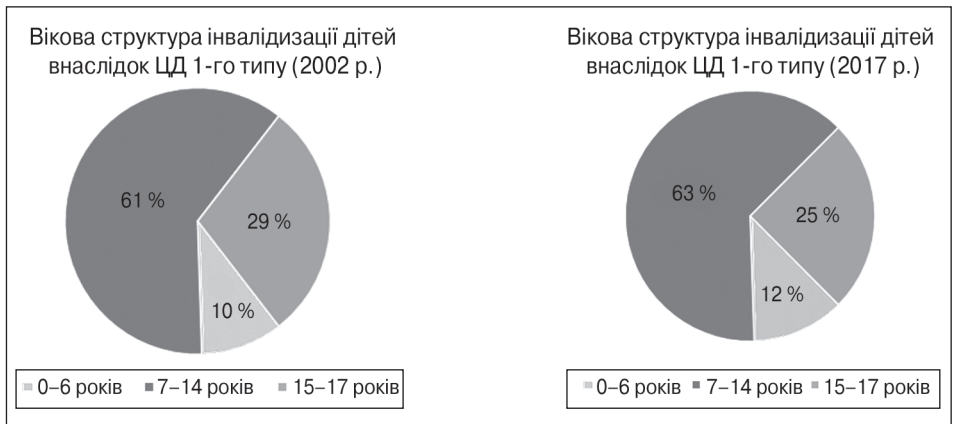


Рисунок 3. Вікова структура загальної інвалідності внаслідок ЦД серед дитячого населення України у 2002 та 2017 роках

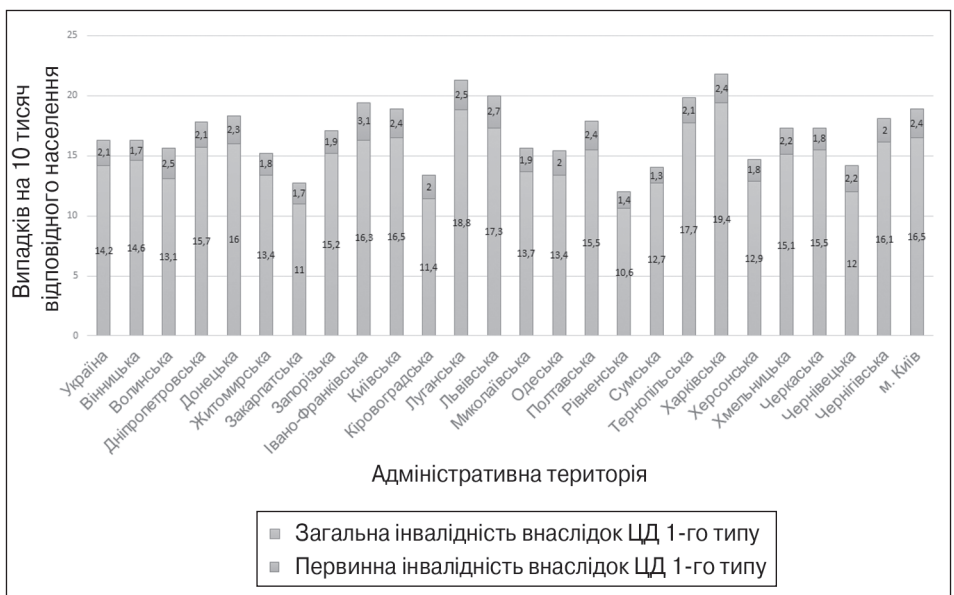


Рисунок 4. Показник загальної та первинної інвалідності внаслідок ЦД серед дітей віком 0–17 років за областями у 2021 році (на 10 тисяч відповідного населення)



Рисунок 5. Динаміка частоти госпіталізації дітей віком 0–17 років включно, хворих на ЦД, у 2013–2021 рр. (на 1000 відповідного населення)

дотримання рекомендацій дитиною та її родиною, раннє виявлення та профілактика ускладнень діабету або ризику їх появи є важливими для збереження здоров'я та якості життя таких пацієнтів у довгостроковій перспективі [11, 12].

Аналіз даних статистики за 2002–2021 роки показав колосальне підвищення показників загальної та первинної інвалідності внаслідок цукрового діабету серед дитячого населення України. Крім того, у віковій структурі загальної інвалідності внаслідок ЦД спостерігається зростання питомої

Таблиця 1. Рівень госпіталізації та середня тривалість лікування у стаціонарі дітей, хворих на ЦД, у різних областях України у 2021 році

Адміністративна територія	Рівень госпіталізації (на 1000 дитячого населення)	Середня тривалість лікування у стаціонарі (ліжко-дні)
УКРАЇНА	1,35	9,28
Вінницька	1,11	7,15
Волинська	0,79	7,63
Дніпропетровська	1,83	8,65
Донецька	0,91	9,62
Житомирська	1,16	8,61
Закарпатська	0,81	9,41
Запорізька	0,98	8,78
Івано-Франківська	1,30	9,67
Київська	1,36	5,69
Кіровоградська	0,95	9,34
Луганська	2,39	10,25
Львівська	0,97	9,63
Миколаївська	2,09	9,12
Одеська	0,87	7,30
Полтавська	1,48	9,06
Рівненська	1,01	7,87
Сумська	1,79	7,47
Тернопільська	2,13	8,19
Харківська	1,53	11,08
Херсонська	1,57	8,83
Хмельницька	1,49	11,97
Черкаська	1,70	10,06
Чернівецька	1,86	9,03
Чернігівська	1,35	8,77
м. Київ	2,49	11,60

Таблиця 2. Динаміка середньої тривалості лікування у стаціонарі дітей, хворих на ЦД, у 2013–2021 рр.

Рік	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Середня тривалість лікування у стаціонарі (ліжко-дні)	11,07	11,04	10,78	10,18	10,09	9,96	9,99	10,15	9,28

Таблиця 3. Летальність від ускладнень ЦД серед госпіталізованих дітей віком 0–17 років включно

Рік	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Померло у стаціонарі (абсолютна кількість)	1	3	3	1	2	6	3	–	2
Летальність на 100 госпіталізованих	0,01	0,03	0,03	0,01	0,02	0,05	0,03	–	0,02

ваги дітей-інвалідів 0–14 років та, навпаки, зменшення серед підлітків 15–17 років [13].

Однак показники інвалідності значно варіюють між різними областями України. Важливо зазначити, що на зростання інвалідизації внаслідок ЦД серед дитячого населення можуть впливати різні фактори. Обмежений доступ до медичної допомоги, необхідних ресурсів, комплаєнс між лікарями та пацієнтами, забезпеченість педіатрами та вузькими спеціалістами (наприклад, дитячими ендокринологами, офтальмологами, неврологами тощо) у різних регіонах, забезпеченість лікарень необхідними інструментальними чи лабораторними методами діагностики, препаратами, а також обізнаність щодо патології як серед медичного персоналу, так і серед населення можуть вплинути на діагностику ускладнень, їх належне лікування і здатність хворих на ЦД дітей та їх сімей ефективно контролювати цей стан. Це, у свою чергу, може у подальшому відобразитись на показниках інвалідизації та ефективності надання медичної допомоги [12–16].

Що саме впливає на таку різницю у статистичних показниках серед різних областей України, потребує детального вивчення. Особливої уваги потребують області, де при високих показниках захворюваності та поширеності патології визначалась мінімальна частота госпіталізації (Львівська, Донецька, Івано-Франківська), а також де при низьких показниках захворюваності виявлялась максимальна первинна інвалідність (Волинська) [13].

Висновки

1. Серед дитячого населення в Україні за останні десятиліття спостерігається стійка тенденція до зростання показників загальної та первинної інвалідності внаслідок ЦД.

2. Питома вага дітей-інвалідів внаслідок ЦД серед вікової групи 0–6 років протягом 2002–2017 років підвищилась з 10 до 12 %, а показник первинної інвалідності протягом 2002–2021 років — у 3,6 раза.

3. Найбільша частка дітей-інвалідів внаслідок ЦД припадає на молодший шкільний вік (протягом 2002–

2017 років зростає з 61 до 63 %), а показник первинної інвалідності серед них зріс у 3,4 раза.

4. Протягом останніх десятиліть мирного часу (2002–2017 рр.) у групі підлітків (15–17 років) зафіксовано зменшення питомої ваги дітей-інвалідів унаслідок ЦД з 29 до 25 % при збереженні тенденції до зростання показника первинної інвалідності протягом 2002–2021 років — у 4,1 раза.

5. Особливої уваги потребують області, де при високих показниках захворюваності та поширеності патології визначалась мінімальна частота госпіталізації (Львівська, Донецька, Івано-Франківська), а також де при низьких показниках захворюваності виявлялась максимальна первинна інвалідність (Волинська).

6. Налагоджена профілактична програма первинної ланки надання медичної допомоги дітям визначалась у м. Миколаєві, де при незначній поширеності та інвалідності спостерігались високі рівні госпіталізації, та у м. Вінниці, де при досить високих рівнях поширеності фіксувались низькі показники первинної інвалідності.

7. Аналіз ефективності надання медичної допомоги дітям усіх регіонів України за останні 8 мирних років (2013–2021) в умовах зростання поширеності (у 1,93 раза) та захворюваності (у 1,8 раза) на ЦД показав стійкі тенденції: до незначного підвищення рівня госпіталізації (усього на 6,3 %) та навіть зменшення на п'яту частину (19 %) середньої тривалості лікування у стаціонарі, що призвело до підвищення показника летальності від ускладнень госпіталізованих хворих дітей в середньому у 2,5 раза та протягом 20 років (2002–2021) колосального зростання рівня первинної та загальної інвалідності (на 250 та 239 % відповідно). Отримані результати свідчать про необхідність детального вивчення причин, контролю та перегляду протокольних документів ведення таких хворих.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконано без грантової підтримки.

Інформація про внесок кожного автора. Митюрєва-Корнійко І.О. — дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Волосовець О.П., Кривопустов С.П. — аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Полухіна М.О., Бурлака Є.А. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних, написання статті; Кривонос Ю.М. — аналіз отриманих даних; Ковальчук І.В. — збір матеріалу, аналіз отриманих даних.

Список літератури

1. James Maniam J., Cheung P.-T., Urakami T., von Oettingen J., Likitmaskul S. *Epidemiology and phenotypes of diabetes in children and adolescents in non-European-origin populations in or from Western Pacific region.* *World Journal of Clinical Pediatrics.* 2022. 11(2). 173–195. <https://dx.doi.org/10.5409/wjcp.v11.i2.173>.
2. Patterson C.C., Karuranga S., Salpea P., Saeedi P., Dahlquist G., Soltesz G., Ogle G.D. *Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition.* *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2019. 157. 107842. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>.
3. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition.* Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
4. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th Edition. Tech. Rep., International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 2019.*
5. Lawrence J.M., Divers J., Isom S., et al. *Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001–2017.* *JAMA.* 2021. 326(8). 717–727.
6. Mayer-Davis E.J., Lawrence J.M., Dabelea D., et al. *Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012.* *N. Engl. J. Med.* 2017. 376(15). 1419–1429.
7. Maahs D.M., West N.A., Lawrence J.M., Mayer-Davis E.J. *Epidemiology of type 1 diabetes.* *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2010. 39(3). 481–497. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.05.011>.
8. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Liese A.D., D'Agostino R.B., Jr, Hamman R.F., Kilgo P.D., Lawrence J.M., Liu L.L., et al. *The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study.* *Pediatrics.* 2006. 118(4). 1510–1518. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0690>.
9. Gregg E.W., Menke A. *Diabetes and Disability.* In: Cowie C.C., Casagrande S.S., Menke A., Cissell M.A., Eberhardt M.S., Meigs J.B., et al., editors. *Diabetes in America. 3rd ed.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. CHAPTER 34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567983/>
10. *The Economic Burden of Hospital Costs on Families With Type 1 Diabetes Mellitus Children: The Role of Medical Insurance in Shandong Province, China.* S. Wang, Y. Guo, E. Maitland, S. Nicholas, J. Sun, A. Leng. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.853306>.
11. Streisand R., Monaghan M. *Young children with type 1 diabetes: challenges, research, and future directions.* *Curr. Diab. Rep.* 2014. 14(9). 520. doi: 10.1007/s11892-014-0520-2. PMID: 25009119; PMCID: PMC4113115.
12. Будрейко О.А., Кирилова О.О., Чулак С.О. *Комплексна оцінка мотивації до самоконтролю у підлітків із цукровим діабетом 1 типу. Методичні рекомендації.* Український журнал дитячої ендокринології. 2018. № 2. С. 75–84. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ujde_2018_2_11.
13. ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», м. Київ. URL: <http://medstat.gov.ua/ukr/main.html>.
14. de Villiers F.P., Chester E., Meyers K.E. *Blood glucose control and compliance of diabetic children.* *Curationis.* 1997 Jul. 20(2). 12–6. doi: 10.4102/curationis.v20i2.1299. PMID: 9418408.
15. Settineri S., Frisone F., Merlo E.M., Geraci D., Martino G. *Compliance, adherence, concordance, empowerment, and self-management: five words to manifest a relational maladjustment in diabetes.* *J. Multidiscip. Healthc.* 2019 Apr 29. 12. 299–314. doi: 10.2147/JMDH.S193752. PMID: 31118655; PMCID: PMC6499139.
16. Couch R., Jetha M., Dryden D.M., Hooten N., Liang Y., Duric T., et al. *Diabetes education for children with type 1 diabetes mellitus and their families.* *Evid. Rep Technol. Assess. (Full Rep.).* 2008 Apr. (166). 1–144. PMID: 18620470; PMCID: PMC4781150.

Отримано/Received 20.10.2023

Рецензовано/Revised 27.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

I.O. Mityurayeva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ingamk19@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6757-3415>

O.P. Volosovets, Corresponding Member of the NAMNU, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: volosovec@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7246-0768>

S.P. Kryvopustov, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergii.kryvopustov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8561-0710>

M.O. Polukhina, MD, Senior Lab Assistant, Department of Pediatrics 4, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: marina.polukhina@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7930-8435>

Ie.A. Burlaka, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 4 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: evgbur1982@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6043-7325>

Kryvonos Y.M., MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics 4 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: pediatr7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3388-2727>

Kovalchuk I.V., MD, Assistant of the Department of Pediatrics 4 of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ihor.kovalchuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0809-3286>

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

Information about funding. The research was conducted without grant support.

Authors' contribution. I.O. Mityurayeva-Korniiiko — research design, analysis of the obtained data, writing the text of the article; O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov — analysis of the obtained data, writing the text of the article; M.O. Polukhina, Ie.A. Burlaka — collection of material, analysis of the obtained data, writing the article; Y.M. Kryvonos — analysis of the obtained data; I.V. Kovalchuk — collection of material, analysis of the obtained data.

I.O. Mityuryayeva-Korniiko, O.P. Volosovets, S.P. Kryvopustov, M.O. Polukhina, Ie.A. Burlaka, Y.M. Kryvonos, I.V. Kovalchuk
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Evaluating the efficiency of medical care for children with diabetes mellitus in different regions of Ukraine over the past 20 years (2002–2021) of peacetime

Abstract. Background. The growing number of children with diabetes creates a global economic problem, including a financial burden on the country's health care system and economic stress for families of children with diabetes. The purpose was to assess the effectiveness of medical care for children with diabetes in different regions of Ukraine over the last 20 years (2002–2021) of peacetime. **Material and methods.** The article presents the results of statistical evaluation and epidemiological analysis of data from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine on the rates of disability, hospitalization, and inpatient care among the pediatric population in 2002–2021. Statistical processing of the results was carried out using MS Excel, XLSTAT-Pro. **Results.** During 2002–2021, an increase in the rate of primary disability due to diabetes mellitus was highest among adolescents — by 4.1 times and lowest among primary schoolchildren — by 3.4 times; among children 0–6 years old, it increased by 3.6 times. The proportion of children with disabilities due to diabetes as of 2017 is

12 % among the age group of 0–6 years, and 25 % in adolescents (15–17 years). In 2013–2021, the hospitalization rate among children with diabetes increased from 1.27 to 1.35 per 1,000 of the relevant population, and the average length of hospital stay decreased by 19 %. The rate of mortality due to diabetes complications among hospitalized children varies and does not have a specific trend (in 2021, it was 0.02 per 100 in-patients). **Conclusions.** The analysis of the efficiency of medical care for children with diabetes during 2002–2021 in the context of increasing prevalence and incidence of diabetes showed stable trends towards a huge increase in the level of primary and general disability, a slight increase in hospitalization rates, and a decrease in the average length of hospital stay. These results call for a detailed study of the causes, control, and revision of protocol documents for the management of such patients.

Keywords: children; diabetes mellitus; disability; hospitalization; mortality

Ретроспективний аналіз поширеності гострих респіраторних інфекцій у дітей Івано-Франківської області

Резюме. *Актуальність.* У статті наведено сучасні дані про поширеність та особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дитячому віці за даними ретроспективного аналізу медичної документації. **Мета дослідження:** проаналізувати епідеміологію та встановити особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій у дитячому віці за даними ретроспективного аналізу медичної документації. **Матеріали та методи.** Ретельно вивчено виписки з медичних карт стаціонарних хворих з гострою респіраторною патологією та статистичні звіти роботи отоларингологічного відділення комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за 2017–2022 роки, що включали 1177 пацієнтів. **Результати.** До клінічних особливостей гострих респіраторних захворювань госпіталізованих в отоларингологічне відділення дітей відносимо: вік дітей від 3 років (89,0 %), часту госпіталізацію в стаціонар (понад 4 рази на рік) у віці від 4 до 6 років; утруднене носове дихання (87,0 %), головний біль (72,0 %), підвищену температуру тіла понад 37,9 °C (37,0 %), гнійні виділення з носа (20,0 %), кашель (15,6 %), загальну слабкість (12,3 %). Середня тривалість захворювання до моменту надходження в стаціонар становила 8,0 ± 0,2 дня, а тривалість недуги після госпіталізації — 7,0 ± 0,1 дня відповідно. Встановлено, що серед госпіталізованих у стаціонар питому частку становили хворі з патологією лор-органів, яка, найімовірніше, первинно була вірусною за походженням (75,0 %), при цьому переважно хворіли дівчатка (45,0 %), $\chi^2 = 15,7$; $p < 0,05$. Водночас частка комбінованих форм захворювань лор-органів з ускладненим перебігом становила 25 %, і на ці недуги у відсотковому співвідношенні хворіло більше хлопчиків (60 %), $\chi^2 = 18,9$; $p < 0,05$. Пансинуцит натомість частіше виникає на тлі супутньої хронічної патології (70,0 і 30,0 %; $p < 0,05$), $\chi^2 = 32$; $p < 0,05$. За всі роки спостереження серед госпіталізованих у стаціонар дітей з гострими респіраторними захворюваннями переважали хворі вікової групи від 3 років. Більшість пацієнтів при цьому надходили в стаціонар у стані середньої тяжкості. В усіх дітей, які були госпіталізовані в стаціонар за звітний період, ми виявили ознаки респіраторного й інтоксикаційного синдромів. **Висновки.** Отримані дані потребують подальшого вивчення й спостереження в динаміці з метою стратифікації чинників ризику розвитку ІgА-васкуліту в дитячому віці.

Ключові слова: діти; гострі респіраторні інфекції; епідеміологія

Вступ

Гострі респіраторні інфекції дихальних шляхів, за даними експертів ВООЗ, посідають перше місце в структурі дитячої захворюваності, оскільки є висококонтагіозними, охоплюють усі вікові групи, а також спричиняють низку легеневих і позалегенових ускладнень [1, 2, 6, 9]. Відомим є той факт, що близько 80,0 % випадків гострих

респіраторних інфекцій викликані вірусами, рідше захворювання викликають вірусно-бактеріальні асоціації або ж атипіві мікроорганізми (хламідії, мікоплазми) [3, 5, 7, 10]. Щорічно в нашій державі на грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) хворіє близько 25,0–30,0 % населення, а в структурі інфекційної захворюваності на ці недуги загалом припадає 75,0–90,0 % [3, 4, 8].

Водночас, попри здобутки вітчизняної та світової медицини, багато питань, пов'язаних з етіологією, патогенезом, питання діагностики й лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів залишаються вивченими недостатньо [3, 6, 11]. Поруч з цим у доступній нам літературі знаходимо недостатньо даних щодо поширеності гострих респіраторних захворювань верхніх дихальних шляхів у дітей по Івано-Франківській області.

Метою даної роботи було встановити поширеність гострих респіраторних інфекцій серед дітей Прикарпаття за даними ретроспективного аналізу медичної документації.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої нами мети проаналізовано виписки з медичних карт стаціонарних хворих з гострою респіраторною патологією та статистичні звіти роботи лор-відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» за 2017–2022 роки, що включали 1177 пацієнтів. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакета Statistica for Microsoft 10.0 і Microsoft Excel.

Результати

За нашими даними, частота госпіталізації останніми роками залишалася на стабільному рівні і лише в першій половині 2020 року почала зростати за рахунок уражень верхніх дихальних шляхів. Первинно вірусний характер уражень мав місце в 75 % випадків, переважно хворіли дівчатка (45,0 %), $\chi^2 = 15,7$; $p < 0,05$. Частка ускладнених і комбінованих форм захворювань лор-органів становила 25,0 %, на ці недуги у відсотковому співвідношенні хворіло більше хлопчиків (60,0 %), $\chi^2 = 18,9$; $p < 0,05$. Пансинусит натомість частіше виникав на тлі супутньої хронічної патології (70 і 30 %; $p < 0,05$), $\chi^2 = 32$, $p < 0,05$.

Зазначимо, що серед дітей з гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ), які потребували госпіталізації в стаціонар, значна кількість належала до тих, які часто хворіють (4 і більше епізоди ГРЗ на рік) і мають супутню хронічну патологію, а це підтверджується також іншими дослідниками [5]. Так, хворі віком від 4–5 років, які належали до цієї категорії, надходили в стаціонар частіше за дітей інших вікових груп (65,0 і 35,0 %, $p < 0,05$), $\chi^2 = 18$, $p < 0,05$.

До клінічних особливостей ГРЗ у госпіталізованих дітей можемо віднести: утруднене носове дихання (87,0 %), головний біль (72,0 %), підвищену температуру тіла понад 37,9 °C (37,0 %), гнійні виділення з носа (20,0 %), кашель (15,6 %), загальну слабкість (12,3 %). Середня тривалість захворювання до моменту надходження в стаціонар становила $8,0 \pm 0,3$ днів, а тривалість недуги після госпіталізації — $7,0 \pm 0,1$ днів відповідно.

Аналізуючи звітну документацію лор-відділення КНП «Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ми дійшли висновку, що серед гострих респіраторних інфекцій,

які потребували госпіталізації в стаціонар, переважали ураження носової порожнини й приносових пазух, рідше відзначалися назофарингіти й тонзиліти (рис. 1).

Як бачимо з наведених на рис. 1 даних, у структурі діагнозів лор-органів за звітний період зустрічалися: гострий синусит верхньої щелепи (34,0 %), гострий синусит (21,1 %), інші синусити (16,2 %), гострий пансинусит (14,6 %) і гострі назофарингіти, тонзиліти й ларингіти (6,1 %). Проте вираженого превалювання якоїсь нозології при цьому не відзначено.

Частка дітей із супутньою хронічною патологією, у тому числі лор-органів, становила 37,5 %, і більше на ці недуги у відсотковому співвідношенні хворіло хлопчиків (60 %), $\chi^2 = 18,9$; $p < 0,05$. За даними аналізу медичної документації, 90,6 % обстежених було виписано з лор-відділення з одужанням, близько 6,0 % — з поліпшенням і 3,4 % — без змін у загальному стані.

Аналізуючи розподіл хворих за територіальними одиницями за звітний період, відзначаємо коливання показників госпіталізації дітей області з гострою респіраторною патологією верхніх дихальних шляхів після початку коронавірусної пандемії (табл. 1).

Як бачимо з наведених у табл. 1 даних, не відзначено вірогідного приросту числа госпіталізованих за звітний період. Однак за останні два роки на цей показник, на нашу думку, вплинули як пандемія коронавірусної хвороби, так і збільшення кількості внутрішньо переміщених осіб в Івано-Франківській області в минулому році.

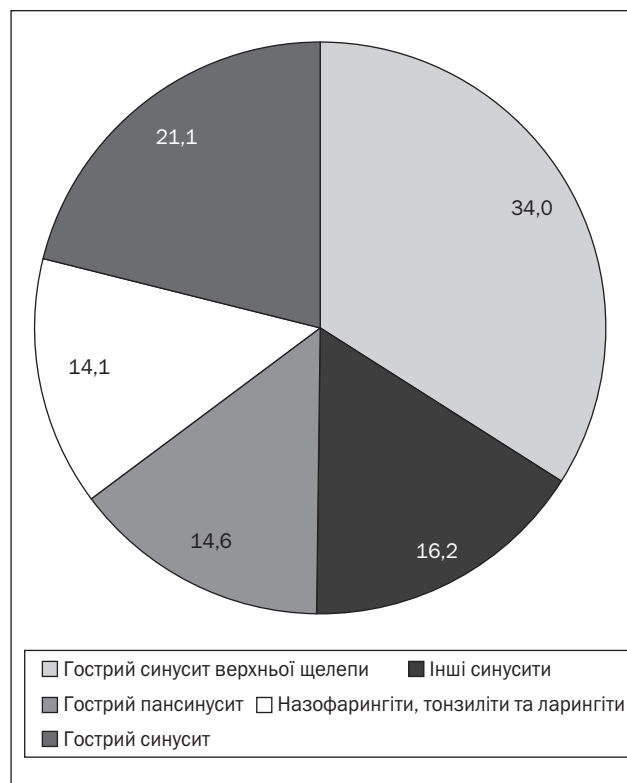


Рисунок 1. Структура діагнозів найбільш поширених гострих респіраторних інфекцій верхніх дихальних шляхів (%) у госпіталізованих у лор-відділення дітей за 2017–2022 роки, $n = 1177$

Таблиця 1. Розподіл госпіталізованих у лор-відділення дітей за період з 2017 по 2022 рік за місцем проживання (n = 1177)

Адміністративно-територіальна одиниця	Госпіталізовані з ГРЗ у лор-відділення, n (%)					
	Роки					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Мешканці м. Івано-Франківська	81 (25,6)	56 (25,0)	46 (24,8)	21* (28,3)	56* (32,7)	87 (27,5)
Мешканці сіл Івано-Франківської області	146 (46,5)	109 (49,3)	88 (47,3)	38 (51,2)	77 (45,1)	135 (42,8)
Інші міста області	82 (25,9)	54 (24,2)	52 (28,0)	14 (18,3)	38 (22,2)	94 (29,7)
Інші міста України	6 (1,9)	6 (2,6)	–	2 (2,3)	5 (2,7)	–

Примітка: * – вірогідність різниці між кількістю госпіталізованих мешканців за 2020 і 2022 роки, $p < 0,001$.

Загальний стан обстежених хворих із гострими респіраторними захворюваннями за звітний період відображений на рис. 2.

Розподіл даних на діаграмі (рис. 2) засвідчує, що за звітний період переважна більшість дітей з гострими

респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів надходили в стаціонар у стані середньої тяжкості. Натомість кількість пацієнтів у важкому й вкрай важкому стані за всі роки спостереження перебувала в межах статистичної похибки і не мала вірогідності

(0,92 % випадків). Це, у свою чергу, імовірно пов'язано із своєчасністю надання медичної допомоги й госпіталізацією дітей з ускладненими формами ГРЗ у профільне відділення.

Аналіз даних показав, що в структурі госпіталізованих дітей, які хворіли на гострі респіраторні інфекції, за усі роки спостереження переважали хворі вікової групи від 3 років, а це співвідноситься з літературними даними [4, 5].

Найпоширеніші симптоми й синдроми при інфекційній патології верхніх дихальних шляхів подані на рис. 3.

Серед клінічних симптомів респіраторної патології верхніх дихальних шляхів залежно від особливостей топічного ураження верхніх дихальних шляхів у дітей з ураженням носової порожнини й приносних пазух у середньому частіше зустрічалися: утруднене носове дихання й аносмія (98,0 %), головний біль (83,3 %), фебрильна температура тіла (26,7 %), гнійні виділення з носа (21,7 %), кашель (11,3 %), загальна слабкість (6,7 %). Серед госпіталізованих дітей з діагнозом назофарингіту й тонзиліту найчастіше зустрічалися: біль у горлі (100 %), фебрильна температура тіла (65,6 %), кашель (42,3 %) і загальна слабкість (41,2 %).

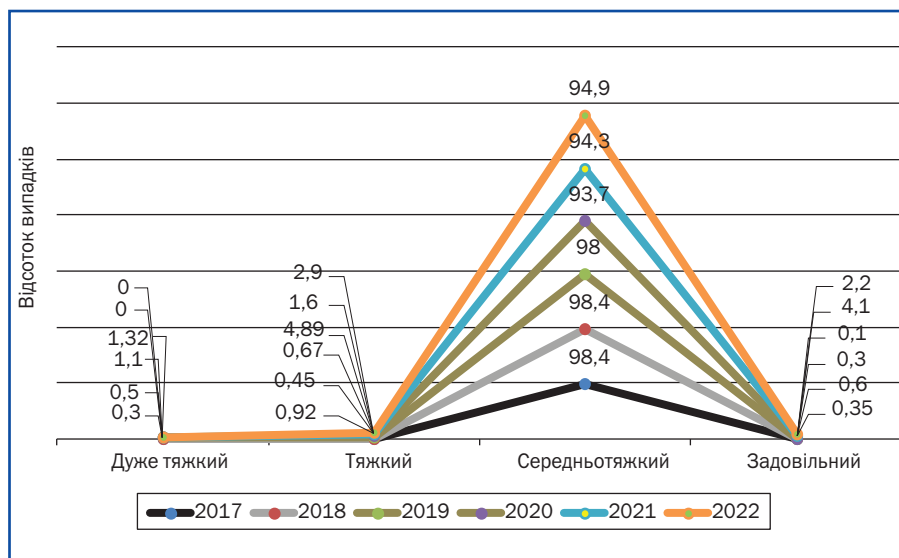


Рисунок 2. Розподіл госпіталізованих дітей з гострими респіраторними захворюваннями за тяжкістю стану, n = 1177

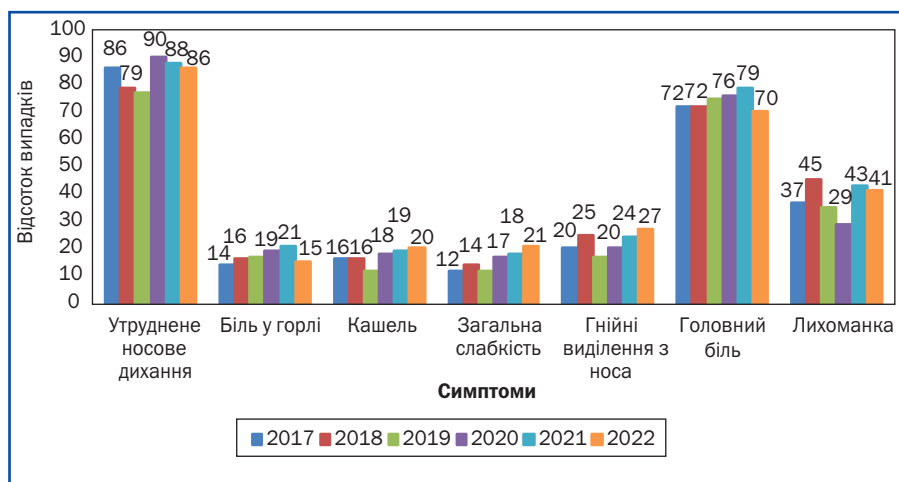


Рисунок 3. Особливості клінічної картини гострих респіраторних захворювань у дітей за даними ретроспективного аналізу медичної документації, n = 1177

Обговорення

За визначенням, гострі респіраторні захворювання — це комплекс недуг, спричинених широким спектром інфекційних збудників і поєднаних спільними особливостями епідеміології та патогенезу ураження дихальних шляхів, розвитком респіраторного й інтоксикаційного синдромів. Саме респіраторний синдром є найбільш яскравим клінічним проявом цих патологічних станів на відміну від низки інфекційних захворювань зі схожою клінічною картиною (кір, скарлатина, дифтерія, менінгококцемія, ентеро- або ротавірусна інфекція) [1, 3, 12].

Аналіз фахової літератури в Elsevier і Scopus за останні п'ять років з використанням пошукових слів «COVID-19», «коронавірусна хвороба 2019», «SARS-CoV-2», «гострі респіраторні інфекції», «діти», «IgA-васкуліт» виявив 1134 результати за темою дослідження. Більшість наукових робіт, оглядів літератури й реферативних повідомлень надходила з країн Південно-Східної Азії, Африки, Індонезії, де вибірка хворих вважається більш репрезентативною. Так, в одному з проспективних когортних досліджень з Філіппін ішлося про визначення етіологічної структури респіраторних патогенів. Загалом у цільову вибірку хворих було включено 18 514 випадків гострих респіраторних вірусних захворювань, а зразки матеріалів було зібрано в 4735 пацієнтів. Найчастіше під час дослідження виявляли риновірус (22,2 %; 1052/4735) і респіраторно-синцитіальний вірус (12,0 %; 566/4735). Серед домашніх патогенів превалювали ентеровірус (співвідношення шансів (СШ) 1,8; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,1–2,8), метапневмовірус людини (СШ 2,1; 95% ДІ 1,4–3,2), риновірус (СШ 2,1; 95% ДІ 1,8–2,6) і респіраторно-синцитіальний вірус (СШ 1,6; 95% ДІ 1,2–1,9). З усіх випадків ГРЗ лише 0,6 % потребували госпіталізації [4, 13]. Останнім часом у наукових повідомленнях багато йшлося про маніфестацію ознак системних васкулітів у пацієнтів з коронавірусною хворобою в анамнезі (579 статей у базі Pubmed/MEDLINE, 85 статей — у Scopus). У фокусі спостережень опинився 36 пацієнтів із MIS-C (мультисистемний запальний синдром дитячого віку), який найчастіше маніфестував із симптомами васкуліту. Середній вік обстежених хворих становив 13 (1,1–17) років, з них 32,2 % пацієнтів жіночої статі (співвідношення чоловіків і жінок становило 2,3) [10]. Тривалість захворювання з початку коронавірусної хвороби і до маніфестації ознак васкуліту в більшості становила від одного тижня до п'яти. Саме пацієнти із MIS-C, на думку дослідників, є цільовою групою ризику щодо розвитку IgA-васкуліту (25,0 %) [8, 10, 14]. При цьому йдеться про спорадичний, випадковий характер появи пурпури Шенляйна — Геноха в пацієнтів з коронавірусною хворобою в анамнезі. Однак отримані дані подекуди суперечливі й потребують подальшого вивчення.

В Україні для позначення цих патологічних станів на практиці віднедавна використовують клінічну настанову, засновану на доказах, «Грип та гострі респіраторні інфекції», яка ґрунтується на засадах доказової медицини і МКХ 11-го перегляду, що базується

на топічному (анатомічному) характері патологічних уражень верхніх дихальних шляхів [1, 3, 5]. Однак її принципів у нашому випадку не завжди дотримано, особливо на амбулаторному етапі спостереження.

Зазначимо також, що під час амбулаторного огляду дітей з ознаками ГРЗ практично не проводиться молекулярно-генетична й серологічна діагностика етіологічної структури вірусної інфекції, а це суттєво ускладнює проведення подальшого аналізу отриманих даних. Виняток в цьому випадку становлять хіба що грип і коронавірусна інфекція, діагностувати які можна на підставі пулу методик, як-от: імуноферментний аналіз (ІФА); імуноблотинг; реакція непрямой гемабсорбції; реакція ланцюгової полімеризації, або полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР); вірусологічне біологічне дослідження (курячі ембріони, лабораторні тварини, клітинні культури, реакція нейтралізації); за нарастанням титру специфічних антитіл у парних сироватках у динаміці (сироватка береться з проміжком у 10–14 днів) — реакція непрямой гемаглютинації, реакція гальмування гемаглютинації, реакція зв'язування комплементу тощо; флюороімунологічний метод з моноклональними антитілами; метод молекулярної гібридизації нуклеїнових кислот тощо [5, 15]. З усього вищенаведеного за результатами ретроспективного аналізу ми виявили лише використання ПЛР та ІФА (у 25 % випадків). Відзначимо, що в структурі госпіталізованих дітей, які хворіли на гострі респіраторні інфекції, за усі роки спостереження переважала вікова група від 3 років, а це співвідноситься з літературними даними [1, 3, 5, 16]. Більшість пацієнтів при цьому надходили в стаціонар у стані середньої тяжкості. При цьому за звітний період не встановлено суттєвої різниці між госпіталізованими з обласного центру та із сільської місцевості, що може вказувати як на крашу доступності медичної допомоги, так і на пізні звернення по медичну допомогу й самолікування вдома. На першому місці в усіх дітей, які буди госпіталізовані в стаціонар за звітний період, ми виявили ознаки респіраторного синдрому: утруднене носове дихання й аносмію, біль у горлі, кашель, гнійні виділення з носа, а також симптоми інтоксикації: загальну слабкість, головний біль, фебрильну або піретичну температуру тіла. Це корелювало з літературними даними, доступними нашому спостереженню [2, 5, 17].

Не викликає сумніву той факт, що діти раннього віку є найчастішою мішенню для респіраторних інфекцій, особливо коли йдеться про вікову когорту до 5 років [1, 6, 18]. Це можна пояснити відомими на загальні причини, як-от: анатоми-фізіологічні характеристики становлення верхніх дихальних шляхів у різні періоди життя дитини, особливості функціонування імунної системи в цей період, початок відвідування дитиною дошкільних закладів, часті контакти з ровесниками, а відповідно, обмін патогенами між собою тощо [5, 19]. Зазначимо, що на статистику поширеності респіраторних захворювань у дитячій популяції загалом впливає той факт, що не всі батьки вчасно звертаються по медичну допомогу, надаючи перевагу самолікуванню вдома.

У сезон бурхливого розвитку епідемічного процесу на кшталт пандемій чи епідемій (осінь — рання весна) частота ГРЗ зростає і становить, за різними даними, 20–30 % від загальної кількості населення, причому найвищий відсоток тих, хто захворів, припадає на вік 3–14 років [2, 7, 20].

Висновки

1. Гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, за даними ретроспективного аналізу медичної документації, залишаються найпоширенішими в дитячій популяції Івано-Франківської області, а їх поширеність співвідноситься з даними по Україні, становлячи близько 75–90 % випадків. Привертає увагу невідповідність між верифікацією діагнозу гострого респіраторного вірусного захворювання і клінічною настановою, міжнародними рекомендаціями і МКХ 11-го перегляду, тобто відсутність при встановленні діагнозу анатомічної локалізації патологічного процесу, особливо на амбулаторному етапі спостереження. Про етіологічну верифікацію діагнозу йдеться лише у 25,0 % випадків.

2. До клінічних особливостей госпіталізованих дітей з ГРЗ відносимо: вік від 3 років (89,0 %), часту госпіталізацію в стаціонар (4 і більше рази на рік) у віці від 4 до 6 років ($p < 0,05$). Залежно від топічного ураження верхніх дихальних шляхів у клініці превалювали: утруднене носове дихання й аносмія (98,0 %) і головний біль (83,3 %) при синуситах; біль у горлі (100 %) й лихоманка (65,6 %) при тонзилітах і фарингітах. Середня тривалість захворювання до моменту надходження в стаціонар становила $8,0 \pm 0,2$ днів, а тривалість недуги після госпіталізації в середньому становила $7,0 \pm 0,1$ днів.

3. У структурі діагнозів госпіталізованих у лор-відділення дітей з гострими респіраторними захворюваннями верхніх дихальних шляхів превалювали: гострий синусит верхньої щелепи (34,0 %) і гострий синусит (21,1 %). Водночас частка комбінованих та ускладнених форм захворювань лор-органів становила 25 %, і більше на ці недуги у відсотковому співвідношенні хворіло хлопчиків (60 %), $\chi^2 = 18,9$, $p < 0,05$. Пансинусит натомість частіше виникав на тлі супутньої та хронічної патології (70,0 і 30 %, $p < 0,05$), $\chi^2 = 32$, $p < 0,05$. За всі роки спостереження серед госпіталізованих у стаціонар дітей із ГРЗ переважали хворі вікової групи від 3 років. Більшість пацієнтів при цьому надходили в стаціонар у стані середньої тяжкості. На першому місці в усіх дітей, які буди госпіталізовані в стаціонар за звітний період, ми виявили ознаки респіраторного синдрому: утруднене носове дихання, біль у горлі, кашель, гнійні виділення з носа, а також симптоми інтоксикації: загальну слабкість, головний біль і лихоманку.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Steć Z., Burska Z., Brożek-Mądry E., Straburzyński M., Waliszewska-Prosół M., Krzeski A. Clinical characteristics of acute rhinosinusitis in COVID-19 a post hoc analysis of a longitudinal

study. *Otolaryngologia Polska*. 2022 Nov 24. 77(1). 1-5. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0016.1076>.

2. Hornik P., Machač J. Acute rhinosinusitis in children. *Pediatric pro praxi*. 2022 Nov 22. 23(6). 378-82. <https://doi.org/10.36290/ped.2022.068>.

3. Rapiejko P., Talik P., Jurkiewicz D. New treatment options for acute rhinosinusitis according to EPOS 2020. *Otolaryngologia Polska*. 2021 Dec 7. 76(1). 29-39. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0015.7094>.

4. Furuse Y., Tamaki R., Suzuki A., Kamigaki T., Okamoto M., Saito-Obata M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of children with acute respiratory viral infections in the Philippines: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jul 1. 27(7). 1037.e9-14. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.017>.

5. Singh H., Kaur H., Singh K., Sen C.K. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Advances in Wound Care*. 2020 Oct 19. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1309>.

6. Ren L., Lin L., Zhang H., Wang Q., Cheng Y., Liu Q. et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory syncytial virus and influenza infections in hospitalized children before and during the COVID-19 pandemic in Central China. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2023 Feb. 17(2). <https://doi.org/10.1111/irv.13103>.

7. Sugita K., Kaneko S., Hisada R., Harano M., Anno E., Hagiwara S. et al. Development of IgA vasculitis with severe glomerulonephritis after COVID-19 vaccination: a case report and literature review. *CEN Case Reports*. 2022 Mar 11. <https://doi.org/10.1007/s13730-022-00695-1>.

8. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G., Gorelik M., Lapidus S.K., Bassiri H. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020 Oct 3. 72(11). 1791-805. <https://doi.org/10.1002/art.41454>.

9. Wang J.J., Xu Y., Liu F.F., Wu Y., Samadli S., Wu Y.F. et al. Association of the infectious triggers with childhood Henoch-Schönlein purpura in Anhui province, China. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 Jan. 13(1). 110-7. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.07.004>.

10. El Hasbani G., Taher A.T., Jawad A.S.M., Uthman I. Henoch-Schönlein purpura: Another COVID-19 complication. *Pediatric Dermatology*. 2021 Jul 16. 38(5). 1359-60. <https://doi.org/10.1111/pde.14699>.

11. van Doorn H.R., Yu H. Viral Respiratory Infections. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*. 2020. 284-8. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-55512-8.00033-8>.

12. García-Callejo F.J., Alba-García J.R., Orozco-Núñez S., Martínez-Giménez L., Balaguer-García R., Ruescas-Gómez L. Aspectos asistenciales de la infección periamigdalina antes y durante la pandemia de COVID-19. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2023 Mar. 74(2). 108-15. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2022.04.003>.

13. Mettias B., Jenkins D., Rea P. Ten-year prevalence of acute hospital ENT infections and the impact of COVID: A large population study. *Clinical Otolaryngology*. 2022 Sep 17. 48(1). 10-6. doi: <https://doi.org/10.1111/coa.13978>.

14. Machura E., Krakowczyk H., Bąk-Drabik K., Szczepańska M. SARS-CoV-2 Infection as a Possible Trigger for IgA-Associated Vasculitis: A Case Report. *Children*. 2023 Feb 10. 10(2). 344. <https://doi.org/10.3390/children10020344>.

15. Zhu G., Xu D., Zhang Y., Wang T., Zhang L., Gu W. et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virology Journal*. 2021 Jan 6. 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01475-y>.

16. Hasan M.M., Saha K.K., Yunus R.M., Alam K. Prevalence of acute respiratory infections among children in India: Regional inequalities

and risk factors. *Maternal and Child Health Journal*. 2022 Apr 18. <https://doi.org/10.1007/s10995-022-03424-3>.

17. Mameli C., Picca M., Buzzetti R., Pace M.E., Badolato R., Cravidi C. et al. Incidence of acute respiratory infections in preschool children in an outpatient setting before and during Covid-19 pandemic in Lombardy Region, Italy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2022 Feb 3. 48(1). <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01221-w>.

18. Costa L.F., Da Silveira H.L., Queiróz D.A.O., Mantese O.C., Yokosawa J. Respiratory virus infections in hospitalized and non-hospitalized children: determinants of severe course of the disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2022 Jan 31. 16(01). 196-205. <https://doi.org/10.3855/jidc.15117>.

19. Song W., Yang Y., Huang Y., Chen L., Shen Z., Yuan Z. et al. Acute respiratory infections in children, before and after the COVID-19 pandemic, a sentinel study. *Journal of Infection*. 2022 Jul. 85(1). 90-122. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.006>.

20. Naz R., Gul A., Javed U., Urooj A., Amin S., Fatima Z. Etiology of acute viral respiratory infections common in Pakistan: A review. *Reviews in Medical Virology*. 2018 Dec 12. e2024. <https://doi.org/10.1002/rmv.2024>.

Отримано/Received 27.07.2023

Рецензовано/Revised 03.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 07.12.2023 ■

Information about author

Pavlo Buiak, assistant, department of pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine; e-mail: pbuyak@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2584-351X>

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

P.Z. Buiak

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Retrospective analysis of the prevalence of acute respiratory infections in children of the Ivano-Frankivsk region

Abstract. Background. The article presents modern data about the prevalence and peculiarities of the course of acute respiratory viral infections in a childhood based on retrospective analysis of medical records. The purpose of this article was to analyze the epidemiology and features of acute respiratory viral infections in children based on the retrospective analysis of medical records, and reports of the Public Health Center. **Materials and methods.** Extracts from the medical charts of inpatients with acute respiratory pathology and statistical reports of the work of the ENT department of Ivano-Frankivsk Regional Children's Clinical Hospital for 2017–2022, which included 1,177 patients, were carefully studied.

Results. The clinical features of acute respiratory infections in children hospitalized to the ENT department were as follows: age over 3 years (89 %), frequent admissions to the hospital (> 4 times a year) at the age of 4–5 years, nasal congestion (87.0 %), headache (72.0 %), body temperature above 37.9 °C (37 %), purulent nasal discharge (20 %), cough (15.6 %), general weakness (12.3 %). The average duration of the disease before hospitalization was 8.0 ± 0.2 days, and after hospitalization, it was 7.0 ± 0.1 days. It was found

that those hospitalized had mostly ENT pathology, which initially was more likely to be viral (75.0 %); moreover, predominantly girls were affected (45 %), $\chi^2 = 15.7$, $p < 0.05$. At the same time, the proportion of combined forms of ENT diseases with a complicated course was 25 %, and boys were more likely to be affected (60 %), $\chi^2 = 18.9$, $p < 0.05$. Pansinusitis, on the other hand, occurred more often against the background of secondary chronic pathology (70.0 and 30.0 %, $p < 0.05$), $\chi^2 = 32$, $p < 0.05$. During all years of observation, the age group of 3 years and older prevailed among hospitalized children with acute respiratory infections. Most patients were admitted to the hospital in a condition of moderate severity. In all children hospitalized during the reporting period, we have found signs of respiratory syndrome such as nasal congestion and anosmia, sore throat, cough, purulent nasal discharge, as well as symptoms of intoxication: general weakness, headache, fever. **Conclusions.** The obtained data require further study and observation in the dynamics in order to stratify risk factors for the development of IgA-vasculitis in a childhood.

Keywords: children; acute respiratory infections; epidemiology



Вітамін D як предиктор тяжкого перебігу запальних захворювань кишечника в дітей

Резюме. *Актуальність.* Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) частіше розвиваються в дитячому віці, тривають упродовж усього життя, і частота їх стрімко зростає в індустріально розвинених країнах. Більшість дослідників визначають вітамін D (VD) як ключовий регулятор шлунково-кишкового гомеостазу і вродженої імунної відповіді та біомаркер активності й тяжкості перебігу ЗЗК. **Мета:** визначити частоту виникнення дефіциту вітаміну D та його зв'язок із перебігом запальних захворювань кишечника у дітей. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 36 дітей: 13 дітей із ЗЗК (основна група) та 23 дитини групи порівняння із синдромом подразненого кишечника (СПК) та функціональним абдомінальним болем (ФАБ). Середній вік дітей становив $13,09 \pm 2,28$, медіана — 14,5 року; 63,6 % були хлопчики. Пацієнтів із ЗЗК оцінювали щодо клінічних проявів захворювання, локалізації захворювання (Паризька класифікація) та активності захворювання (PCDAI/PUCAI). СПК та ФАБ були діагностовані на основі Римських критеріїв IV. Сироватковий 25-гідроксивітамін D (25(OH)D) оцінювали електрохемілюмінесцентним методом (Elecsys Vitamin D total, Cobas). **Результати.** Серед обстежених дітей переважав тяжкий перебіг ЗЗК (61,5 %). Вірогідної різниці в показниках маси тіла та зросту в цілому між групами не спостерігалось, що може бути пов'язано із невеликою тривалістю ЗЗК, однак у дітей із ЗЗК відзначалася тенденція до зниження показників фізичного розвитку. Серед досліджуваних груп спостерігалися значні відмінності в показниках гемоглобіну, ШОЕ, С-реактивного протеїну, кількості тромбоцитів, фекального кальпротектину ($p < 0,05$). Концентрація VD у крові обстежених дітей коливалася від 39,9 до 10,8 нг/мл, при середньому показнику $21,8 \pm 5,8$ нг/мл. У 76,9 % дітей із ЗЗК концентрація VD у крові була зниженою, тоді як серед дітей групи порівняння тільки у 21,7 % його рівень був нижчим за норму. Діти, хворі на ЗЗК, характеризувалися вірогідно нижчими показниками концентрації VD у крові (середній показник 16,7 нг/мл). Нижчі рівні VD були пов'язані з жіночою статтю, ХК та ВК, а також із тривалістю хвороби більше ніж 3 роки та її тяжкістю. Виявлено зворотну кореляцію VD зі ступенем активності ЗЗК (ХК: $r = -0,33$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,38$; $p = 0,01$) і тяжкістю перебігу (ХК: $r = -0,35$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,36$; $p = 0,01$), показником С-реактивного протеїну (ХК: $r = -0,39$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,37$; $p = 0,01$), рівнем фекального кальпротектину (ХК: $r = -0,42$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,46$; $p = 0,01$). **Висновки.** У більшості дітей (76,9 %), хворих на запальні захворювання кишечника, концентрація VD у крові є вірогідно нижчою щодо такої в дітей із функціональними захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Нижчі рівні вітаміну D були пов'язані з жіночою статтю, хворобою Крона та виразковим колітом, а також із тривалістю хвороби більше ніж 3 роки, ступенем активності та тяжким перебігом, що підтверджує роль вітаміну D як можливого предиктора тяжкості перебігу цих захворювань у дитячому віці.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника; діти; вітамін D

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), за визначенням Європейської організації з вивчення хвороби Крона (ХК) і коліту (ЕССО) та Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN), є однією з найбільш складних проблем педіатричної гастроентерології з огляду на тяжкість перебігу та часту інвалідизацію [1]. Ця патологія частіше розвивається в дитячому віці, триває впродовж усього життя, і частота її стрімко зростає в індустріально розвинених країнах. Найвища поширеність ЗЗК була зареєстрована в Європі, США та Канаді [2–5]. Однак із початку XXI століття захворюваність на ЗЗК і їх поширеність помітно зросли в країнах Азії, Африки та Південної Америки [6, 7]. Наразі ЗЗК розглядають як хронічний рецидивуючий запальний стан шлунково-кишкового тракту, який включає два основних захворювання: хворобу Крона і виразковий коліт (ВК).

Останні дослідження значно поліпшили наше знання про патофізіологію ЗЗК, що призвело до значного прогресу в їх діагностиці та лікуванні. Зокрема, надано докази того, що патогенез ЗЗК пов'язаний із генетичною схильністю, кишковою мікробіотою, факторами навколишнього середовища, харчуванням та імунологічними аномаліями [8–12]. Проте досі залишаються не вивченими питання щодо патогенезу, перебігу захворювання та факторів кишкового запалення в різних підгрупах пацієнтів із ЗЗК, які потребують подальшого дослідження [13–15]. Це стосується ініціації запального процесу в кишечнику. Відомо, що порушення кишкової бар'єрної функції викликає підвищену кишкову проникність люмінальних антигенів і бактерій, що призводить до порушення толерантності та початку запалення [16]. Більшість дослідників визначають вітамін D (VD) як ключовий регулятор шлунково-кишкового гомеостазу та вродженої імунної відповіді [17]. Припускають, що VD може забезпечувати цілісність слизової оболонки кишечника за допомогою таких механізмів, як регуляція слизу товстої кишки [18] і збереження структури кишкової стінки. Окремі дослідження вказують на те, що роль VD головним чином полягає в його впливі на склад кишкової мікробіоти [19] та здатності посилювати експресію білка і значно пригнічувати вивільнення зонуліну, які відповідають за підвищення кишкової проникності. Це пов'язано з блокуванням імунних відповідей, потенційованих VD, включаючи експресію рецепторів VD та відповідні імунні функції активованого VD. Активованій VD стимулює секрецію нейтрофілами, макрофагами та клітинами, що вистилають епітеліальні поверхні, антибактеріальних пептидів із широкою антимікробною активністю, як-от кателіцидин і β -дефензин [20], пригнічує експресію антимікробного пептиду гепсидину, зменшуючи опосередкований феропортином експорт внутрішньоклітинного заліза та обмежуючи проліферацію патогенів, які використовують залізо для росту. Інші дослідження спрямовані на виявлення потенційних біомаркерів активності та тяж-

кості перебігу ЗЗК [21–24]. Одним із таких біомаркерів вважається VD. Результати останніх наукових досліджень доводять регуляторний вплив вітаміну D на імунну систему, протимікробний захист і бар'єрну функцію шкіри та слизових оболонок.

Мета: визначити частоту виникнення дефіциту вітаміну D та його зв'язок із перебігом запальних захворювань у дітей.

Матеріали та методи

У дослідження включено 36 дітей: 13 дітей із ЗЗК (основна група) та 23 дитини становили групу порівняння. Середній вік дітей становив $13,09 \pm 2,28$, медіана — 14,5 року; 63,6 % були хлопчики. Нижче наведено графічний дизайн проведеного дослідження (рис. 1).

Популяція дослідження була сформована за такими групами: хвороба Крона (ХК, $n = 3$), виразковий коліт (ВК, $n = 8$), синдром подразненого кишечника (СПК, $n = 10$) та синдром функціонального абдомінального болю (ФАБ, $n = 10$). Діагноз ЗЗК базувався на модифікованих критеріях Порто [25]. Пацієнтів із ЗЗК оцінювали щодо клінічних проявів захворювання, локалізації захворювання (Паризька класифікація) та активності захворювання (PCDAI/PUCAI) [26]. СПК та ФАБ були діагностовані на основі Римських критеріїв IV [27]. Давність захворювання розраховували від дати першої діагностичної ендоскопії. Сироватковий 25-гідроксिवітамін D (25(OH)D) оцінювали електрохемілюмінесцентним методом (ElecSys Vitamin D total, Cobas). Діапазони сироваткового 25(OH)D 30–50 нг/мл вважалися оптимальними, 20–30 нг/мл були субоптимальними. Концентрація нижче від 20 нг/мл вважалася дефіцитом вітаміну D.

Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності, концепцію інформова-

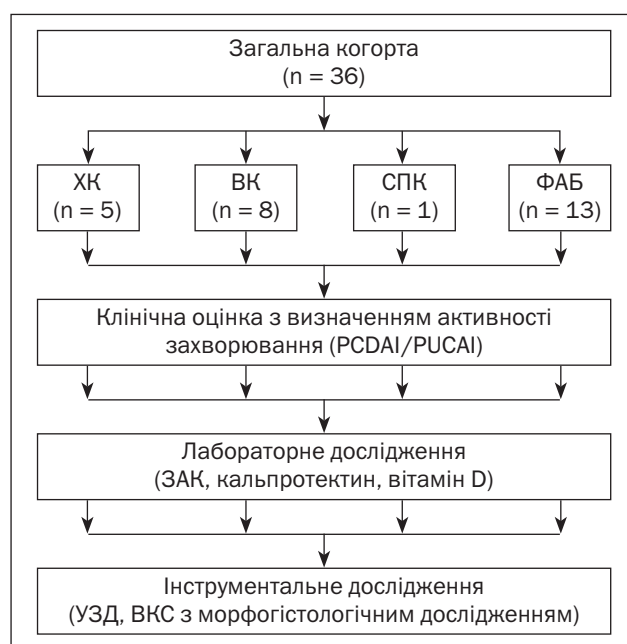


Рисунок 1. Графічний дизайн дослідження

ної згоди й урахування основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом, та наступних її переглядів (Сеул, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007) й позитивний висновок локальної комісії з біомедичної етики. Протокол комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету № 10 від 17.11.2023 р.

Критеріями виключення були неklasифікований запальний процес у кишечнику, неповні дані, прийом харчових добавок із VD, стероїдна терапія, ортопедичні втручання та одночасний діагноз будь-якого іншого стану, який, як відомо, викликає синдром мальабсорбції.

Середні величини подані у вигляді $M \pm m$, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка середнього. Для виявлення вірогідної різниці між двома групами використовували U -критерій Манна — Уїтні. Вірогідність відмінностей між відносними показниками у групах підтверджували за допомогою критерію χ^2 -квадрат Пірсона. Різниця вибірок вважалася вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

Клінічні та біохімічні профілі педіатричних пацієнтів із ЗЗК та СПК наведені в табл. 1, 2. У 5 пацієнтів (38,5 %) вперше виявлено ЗЗК. Середня тривалість ЗЗК становила $2,3 \pm 0,8$ року. Вірогідної різниці в показниках маси тіла та зросту в цілому між групами не спостерігалось, що може бути пов'язано із невеликою тривалістю ЗЗК, однак у дітей із ЗЗК відзначалася тенденція до зниження показників фізичного розвитку. Серед досліджуваних груп спостерігалися значні відмінності в показниках гемоглобіну, ШОЕ, С-реактивного протеїну, кількості тромбоцитів, фекального кальпротектину ($p < 0,05$).

Варто зауважити, що середній рівень вмісту фекального кальпротектину у дітей, хворих на СПК та ФАБ, становив $23,9 \pm 2,7$ та $24,6 \pm 2,1$ мг/кг відповідно, що свідчить на користь відсутності запального компонента в ланцюзі патологічних змін товстої кишки, що і є суттю цих нозологічних станів.

Розподіл пацієнтів за активністю запального процесу в кишечнику наведено в табл. 3. Серед обстежених дітей переважав тяжкий перебіг ЗЗК (61,5 %).

Таблиця 1. Статеві-вікова характеристика та фізичні показники обстежених дітей

Показник	ХК, n = 5	ВК, n = 8	СПК, n = 10	ФАБ, n = 13
Вік (роки)	$13,7 \pm 2,6$	$14,9 \pm 2,2$	$12,6 \pm 1,9$	$12,9 \pm 1,7$
Стать (хлопчики/дівчатка)	3/2	5/3	6/4	7/6
Зріст (см)	$154,9 \pm 8,4$	$152,6 \pm 7,5$	$159,9 \pm 11,1$	$158,4 \pm 10,2$
Маса тіла (кг)	$51,5 \pm 2,6$	$52,7 \pm 3,1$	$55,9 \pm 2,8$	$54,8 \pm 2,2$

Примітки: тут і в табл. 2–4, на рис. 3: ХК — хвороба Крона; ВК — виразковий коліт; СПК — синдром подразненого кишечника; ФАБ — функціональний абдомінальний біль.

Таблиця 2. Лабораторний профіль обстежених дітей

Показник	ХК, n = 5	ВК, n = 8	СПК, n = 10	ФАБ, n = 13
Гемоглобін (г/л)	$112,6 \pm 8,3$	$113,9 \pm 7,1$	$136,7 \pm 10,4^*$	$135,9 \pm 9,7^{**}$
Гематокрит (%)	$35,6 \pm 5,6$	$38,8 \pm 3,9$	$40,4 \pm 4,4$	$41,1 \pm 3,4$
Тромбоцити (Г/л)	$313,8 \pm 58,4$	$382,9 \pm 99,3$	$265,3 \pm 20,4$	$266,1 \pm 21,5$
Лейкоцити (Г/л)	$8,4 \pm 1,1$	$8,6 \pm 1,8$	$6,2 \pm 1,7$	$6,3 \pm 1,9$
ШОЕ (мм/год)	$25,5 \pm 3,1$	$26,9 \pm 1,9$	$8,8 \pm 1,1^*$	$8,5 \pm 1,3^{**}$
СРП (мг/л)	$20,2 \pm 2,7$	$22,5 \pm 1,9$	$2,3 \pm 0,9^*$	$2,4 \pm 0,8^{**}$
Альбумін (г/л)	$42,5 \pm 6,3$	$40,8 \pm 3,6$	$46,9 \pm 2,5$	$47,1 \pm 2,5$
Кальпротектин (мг/кг)	$76,8 \pm 12,9$	$79,6 \pm 9,8$	$23,9 \pm 2,7^*$	$24,6 \pm 2,1^{**}$

Примітки: * — різниця вірогідна в показниках між ЗЗК та СПК ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна в показниках між ЗЗК та ФАБ ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Розподіл пацієнтів за активністю запального процесу в кишечнику

Активність процесу, бали	ХК, n = 5		ВК, n = 8	
	Кількість	Середній бал	Кількість	Середній бал
Легкий (10–34)	0	0	1	28,0
Середній (35–64)	2	$38,9 \pm 5,9$	2	$35,7 \pm 6,3$
Тяжкий (65 і більше)	3	$75,4 \pm 9,1$	5	$89,1 \pm 11,2$

Концентрація VD у крові обстежених дітей двох груп коливалася від 39,9 до 10,8 нг/мл, при середньому показнику $21,8 \pm 5,8$ нг/мл. У 76,9 % дітей із ЗЗК концентрація VD у крові була зниженою, тоді як серед дітей групи порівняння тільки у 21,7 % його рівень був нижчим за норму. Діти, хворі на ЗЗК, характеризувалися вірогідно нижчими показниками концентрації VD у крові (рис. 2), при цьому вірогідної різниці в концентрації VD у дітей, хворих на ХК та ВК, не спостерігалось (рис. 3).

Аналіз концентрації VD у крові дітей, хворих на ЗЗК, виявив її залежність від тривалості та тяжкості перебігу (рис. 4).

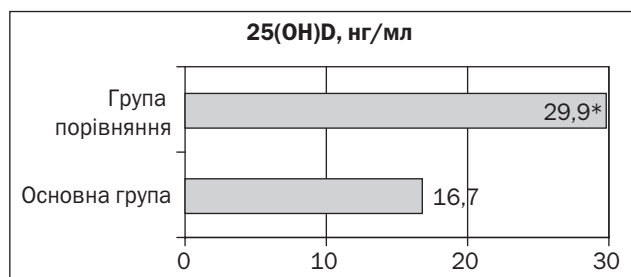


Рисунок 2. Концентрація вітаміну D (25(OH)D) у крові дітей

Примітка: * — $p < 0,05$.

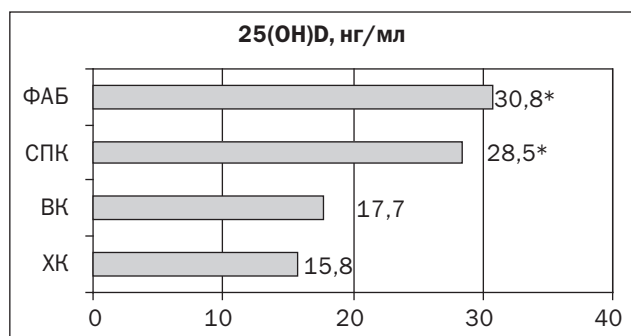


Рисунок 3. Концентрація вітаміну D (25(OH)D) у крові дітей залежно від нозологічної форми хвороби

Примітка: * — $p < 0,05$.

Множинний регресійний аналіз показників VD показав, що стать, тривалість хвороби та нозологічна форма хвороби були значущими факторами, які впливають на його рівень у крові цих дітей (табл. 4). Нижчі рівні сироваткового VD були пов'язані з жіночою статтю, ХК та ВК, а також із тривалістю хвороби більше ніж 3 роки, її активністю та тяжкістю. Більше того, виявлено зворотну кореляцію VD зі ступенем активності ЗЗК (ХК: $r = -0,33$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,38$; $p = 0,01$) і тяжкістю перебігу (ХК: $r = -0,35$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,36$; $p = 0,01$), показником С-реактивного протеїну (ХК: $r = -0,39$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,37$; $p = 0,01$), рівнем фекального кальпротектину (ХК: $r = -0,42$; $p = 0,01$, та ВК: $r = -0,46$; $p = 0,01$).

Обговорення

Значний прогрес за останні кілька десятиліть відчутно розширив наше розуміння патофізіології ЗЗК, особливо в галузі імунології, і розширив можливості для вивчення інших терапевтичних шляхів/мішеней, зокрема ролі VD як імуномодулюючого фактора [28, 29]. Імуномодулюючий ефект VD зменшує проліферацію Т-лімфоцитів-хелперів і продукцію прозапальних цитокінів (переважно ІЛ-6, ІЛ-12,

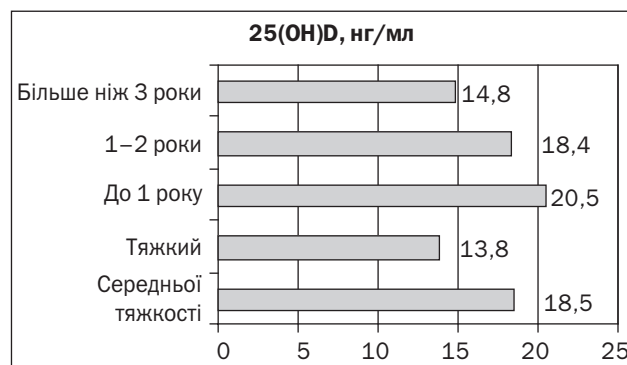


Рисунок 4. Концентрація вітаміну D (25(OH)D) у крові дітей із ЗЗК залежно від тривалості хвороби та тяжкості перебігу

Таблиця 4. Показники регресійного аналізу між вмістом VD у крові дітей відповідно до нозологічної форми, демографічних даних та лабораторних результатів

Показник	Коефіцієнт	SE	P	95% ДІ
ХК	6,733	2,899	0,05	1,197–11,356
ВК	5,497	2,112	0,05	4,267–5,678
Стать	2,989	1,344	0,01	0,511–6,455
Вік	-0,089	0,215	0,67	-0,567–0,387
ШОЕ	0,034	0,167	0,78	-0,345–0,299
С-реактивний протеїн	2,349	1,988	0,05	1,019–7,564
Тяжкий перебіг	5,667	2,451	0,01	2,099–8,378
Тривалість більше ніж 3 роки	4,561	2,311	0,01	1,389–6,772

ІЛ-23), а також збільшує модулювання вродженої та адаптивної відповіді імунної системи. Усе це вказує на те, що дефіцит VD має багато клінічних наслідків для пацієнтів із ЗЗК. Натепер відбувається дискусія щодо значення VD для перебігу ЗЗК, оскільки дослідження продовжують показувати різні результати [31, 32]. У нашому дослідженні було виявлено, що ХК та ВК перебігають на фоні зниженого вмісту VD у крові пацієнтів. На сьогодні дослідники припускають, що це може бути пов'язано з недостатнім перетравленням жиророзчинних сполук і меншим поглинанням VD через порожню та термінальну клубову кишку [33]. Зважаючи на те, що жодній дитині у нашому дослідженні не проводилася резекція кишечника, що могло би спричинити порушення всмоктування широкого спектра поживних речовин, можна припустити, що VD впливає на перебіг ЗЗК через інші механізми, зокрема імунний та порушення проникності кишкового бар'єра для патогенів. Дослідження [34, 35] свідчать, що дефіцит VD може суттєво впливати на розвиток і перебіг ЗЗК, хоча остаточно не з'ясовано, чи є дефіцит причиною ЗЗК, чи мальабсорбція після розвитку цих захворювань пов'язана з дефіцитом VD і це впливає на перебіг ЗЗК. Z. Wu, D. Liu, F. Deng [36] встановили, що дефіцит VD був суттєво пов'язаний із вищим індексом PUCAI, частково балом Мауо та рівнями С-реактивного протеїну. Показник VD у пацієнтів із ХК та ВК був незалежним фактором ризику хірургічного втручання на кишечнику. У нашому дослідженні рівень VD був нижчий у пацієнтів із високою активністю та тяжким перебігом ЗЗК, зворотно корелював із рівнем С-реактивного протеїну та фекального кальпротектину. Ці результати свідчать про те, що додавання VD у пацієнтів із ЗЗК може бути ефективним у зниженні маркерів запалення в сироватці крові та у пом'якшенні клінічних проявів захворювань. Добрими прикладами цього є дослідження А. Sharifi et al. [37] і М. Vendix et al. [38]. Вчені довели, що введення разової внутрішньом'язової дози 300 МО VD пацієнтам із легким та помірним ВК було пов'язано зі значним зниженням запальних цитокінів ІЛ-12, ІFN- γ та TNF- α без будь-якого зниження ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці, та підтвердили інгібуєчий ефект VD на імунну відповідь Т-хелперів через зниження концентрації TNF- α в сироватці крові.

Висновки

1. У більшості дітей (76,9 %), хворих на запальні захворювання кишечника, концентрація VD у крові є вірогідно нижчою щодо такої в дітей із функціональними захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

2. Нижчі рівні вітаміну D були пов'язані з жіночою статтю, хворобою Крона та виразковим колітом, а також із тривалістю хвороби більше ніж 3 роки, ступенем активності та тяжким перебігом, що підтверджує роль вітаміну D як можливого предиктора тяжкості перебігу цих захворювань у дитячому віці.

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

Інформація про фінансування. Дане дослідження не отримувало будь-якої фінансової підтримки.

Список літератури

1. Охотнікова О.М., Ткачова Т.М., Романчук А.А., Грищенко О.М., Семененко Л.В. Сучасні підходи до лікування запальних захворювань кишечника у дітей згідно з останніми рекомендаціями Європейської організації з вивчення хвороби Крона та коліту та Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і дієтологів. Сучасна педіатрія. Україна. 2021. 2(114). 40-57. doi: 10.15574/SP.2021.114.40.
2. Cantoro L., Monterubbianesi R., Falasco G. [et al.]. The Earlier You Find, the Better You Treat: Red Flags for Early Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023. 13(20). 3183. doi: 10.3390/diagnostics13203183.
3. Pivac I. et al. Characteristics of the Inflammatory Bowel Disease in Children: A Croatian Single-Centre Retrospective Study. *Children (Basel)*. 2023. 10(10). 1677. doi: 10.3390/children10101677.
4. Kuenzig M.E., Benchimol E.I., Lee L. [et al.]. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Direct Costs and Health Services Utilization. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2019. 2(Suppl. 1). S17-S33. doi: 10.1093/jcag/gwy055.
5. Kuenzig M.E., Coward S., Targownik L.E. [et al.]. The 2023 Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada: Direct Health System and Medication Costs. *J. Can. Assoc. Gastroenterol.* 2023. 6(Suppl. 2). S23-S34. doi: 10.1093/jcag/gwad008.
6. Phoebe H., Paul K. Inflammatory bowel disease in Africa: what is the current state of knowledge? *International Health*. 2020. 2(3). 222-230. doi.org/10.1093/inthealth/ihaa005.
7. Park J., Cheon J.H. Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease across Asia. *Yonsei Med. J.* 2021. 62(2). 99-108. doi: 10.3349/ymj.2021.62.2.99.
8. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J. Immunol. Res.* 2019. 2019. 7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.
9. Cantoro L., Monterubbianesi R., Falasco G. [et al.]. The Earlier You Find, the Better You Treat: Red Flags for Early Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023. 13(20). 3183. doi: 10.3390/diagnostics13203183.
10. Zangara M.T., Bhesania N., Liu W., Cresci G.A.M., Kurowski J.A., McDonald C. Impact of Diet on Inflammatory Bowel Disease Symptoms: An Adolescent Viewpoint. *Crohn's Colitis* 360. 2020. 2(4). otaa084. doi: 10.1093/crocol/otaa084.
11. Caliendo G., D'Elia G., Makker J. [et al.]. Biological, genetic and epigenetic markers in ulcerative colitis. *Adv. Med. Sci.* 2023. 68(2). 386-395. doi: 10.1016/j.advms.2023.09.010.
12. Murthy S.K., Begum J., Benchimol E.I. [et al.]. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study. *Gut*. 2020. 69(2). 274-282. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318440.
13. Hodson R. Inflammatory bowel disease. *Nature*. 2016. 540(7634). S97. doi: 10.1038/540S97a.
14. Conrad M.A., Rosh J.R. Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2017. 64(3). 577-591. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.005.

15. Dovrolis N., Moschoviti A., Fessatou S., Karamanolis G., Koliou G., Gazouli M. Identifying Microbiome Dynamics in Pediatric IBD: More than a Family Matter. *Biomedicines*. 2023. 11(7). 1979. doi: 10.3390/biomedicines11071979.
16. Miele E., Shamir R., Aloï M. [et al.]. Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper on Behalf of the Porto Inflammatory Bowel Disease Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2018. 66(4). 687-708. doi: 10.1097/MPG.0000000000001896.
17. Infantino C., Francavilla R., Vella A. [et al.]. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022. 14(23). 5154. doi: 10.3390/nu14235154.
18. Barbalho S.M., Bechara M.D., de Alvares Goulart R. [et al.]. Reflections About Inflammatory Bowel Disease and Vitamins A and D. *J. Med. Food*. 2016. 19(12). 1105-1110. doi: 10.1089/jmf.2016.0101.
19. Li P., Wang Y., Li P. [et al.]. Maternal vitamin D deficiency aggravates the dysbiosis of gut microbiota by affecting intestinal barrier function and inflammation in obese male offspring mice. *Nutrition*. 2023. 105. 111837. doi: 10.1016/j.nut.2022.111837.
20. Nielsen O.H., Rejnmark L., Moss A.C. Role of Vitamin D in the Natural History of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018. 12(6). 742-752. doi: org/10.1093/ecco-jcc/jjy025.
21. Ricciuto A., Aardoom M., Orlanski-Meyer E. [et al.]. Predicting Outcomes in Pediatric Crohn's Disease for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements from the Pediatric Inflammatory Bowel Disease-Ahead Program. *Gastroenterology*. 2021. 160(1). 403-436.e26. doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.065.
22. Zheng Y., Li J.H., Liao S.Y. [et al.]. Joint Detection of Serum Vitamin D, Body Mass Index, and Tumor Necrosis Factor Alpha for the Diagnosis of Crohn's Disease. *Curr. Med. Sci.* 2023. 43(3). 496-504. doi: 10.1007/s11596-023-2741-6.
23. Chen D., Li J., Zhang X.Y. [et al.]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2020. 100(10). 757-762. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20190917-02050.
24. Ye Y.L., Yin J., Hu T., Zhang L.P., Wu L.Y., Pang Z. Increased circulating circular RNA_103516 is a novel biomarker for inflammatory bowel disease in adult patients. *World J. Gastroenterol.* 2019. 25(41). 6273-6288. doi: 10.3748/wjg.v25.i41.6273.
25. van Rheenen P.F., Aloï M., Assa A. [et al.]. Medical management of pediatric Crohn's disease: ECCO-ESPGHAN guidelines update. *J. Crohn's Colitis*. 2021. 171-194.
26. Levine A., Koletzko S., Turner D. [et al.]. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. 58(6). 795-806. doi: 10.1097/MPG.000000000000239.
27. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016. 150. 1262-1279.e2.
28. Zhan Y., Jin Q., Yousif T.Y.E., Soni M., Ren Y., Liu S. Predicting pediatric Crohn's disease based on six mRNA-constructed risk signature using comprehensive bioinformatic approaches. *Open Life Sci.* 2023. 18(1). 20220731. doi: 10.1515/biol-2022-0731.
29. Wallace C., Gordon M., Sinopoulou V., Limketkai B.N. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. 10(10). CD011806. doi: 10.1002/14651858.CD011806.pub2.
30. El Amrousy D., El Ashry H., Hodeib H., Hassan S. Vitamin D in Children with Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *J. Clin. Gastroenterol.* 2021. 55(9). 815-820. doi: 10.1097/MCG.0000000000001443.
31. Sun Y.H., Tian D.D., Zhou J.M., Ye Q. Association between vitamin D level and pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2023. 11. 1155004. doi: 10.3389/fped.2023.1155004.
32. Jørgensen S.P., Hvas C.L., Agnholt J., Christensen L.A., Heickendorff L., Dahlerup J.F. Active Crohn's disease is associated with low vitamin D levels. *J. Crohn's Colitis*. 2013. 7(10). e407-e413. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.012.
33. Montoro-Huguet M.A., Belloc B., Domínguez-Cajal M. Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*. 2021. 13(4). 1254. doi: 10.3390/nu13041254.
34. Infantino C., Francavilla R., Vella A. [et al.]. Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2022. 14(23). 5154. doi: 10.3390/nu14235154.
35. Goulart R.A., Barbalho S.M. Can vitamin D induce remission in patients with inflammatory bowel disease? *Ann. Gastroenterol.* 2022. 35(2). 140-149. doi: 10.20524/aog.2022.0692.
36. Wu Z., Liu D., Deng F. The Role of Vitamin D in Immune System and Inflammatory Bowel Disease. *J. Inflamm. Res.* 2022. 15. 3167-3185. doi: 10.2147/JIR.S363840.
37. Sharifi A., Vahedi H., Nedjat S., Rafiei H., Hosseinzadeh-Attar M.J. Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial. *APMIS*. 2019. 127(10). 681-687. doi: 10.1111/apm.12982.
38. Bendix M., Dige A., Jørgensen S.P., et al. Decrease in Mucosal IL17A, IFN γ and IL10 Expressions in Active Crohn's Disease Patients Treated with High-Dose Vitamin Alone or Combined with Infliximab. *Nutrients*. 2020. 12(12). 3699. doi: 10.3390/nu12123699.

Отримано/Received 15.10.2023

Рецензовано/Revised 01.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 06.12.2023

Information about authors

Tamila Sorokman, MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; phone: +380 (50) 664-26-67; <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>

Sokolnyk S.V., MD, PhD, Professor at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: Sokolnyk.Snizhana@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9399-4010>

Popeluk N.O., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics, Neonatology and Perinatal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: nataliipopeliyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9034-744x>

Makarova O.V., PhD, Associate Professor at the Department of Patient Care and Higher Nursing Education, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: makhelen2010@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3348-2440>

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

Information about funding. This study did not receive any financial support.

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, N.O. Popelyuk, O.V. Makarova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D as a predictor of severe course of inflammatory bowel diseases in children

Abstract. Background. Inflammatory bowel diseases (IBD) develop in childhood more often, last throughout life, and their frequency is rapidly increasing in industrialized countries. Most researchers identify vitamin D (VD) as a key regulator of gastrointestinal homeostasis, an innate immune response and a biomarker for the activity and severity of IBD. The purpose was to determine the frequency of vitamin D deficiency and its relationship with the course of inflammatory bowel diseases in children. **Materials and methods.** The study included 36 patients: 13 with IBD (main group) and 23 children of the comparison group with irritable bowel syndrome and functional abdominal pain. The average age of children was 13.09 ± 2.28 years, with a median of 14.5 years; 63.6 % were boys. Patients with IBD were evaluated for clinical disease manifestations, disease localization (Paris Classification) and disease activity (PCDAI/PUCAI). Irritable bowel syndrome and functional abdominal pain were diagnosed based on the Rome IV Criteria. Serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) was assessed by the electrochemiluminescence method (Elecsys Vitamin D total, Cobas). **Results.** Severe IBD prevailed among the examined children (61.5 %). There was no significant difference in overall body weight and height between the groups, which may be due to the short duration of IBD. However, children with IBD showed a tendency to lower physical development indicators. Significant differences in hemoglobin, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive

protein, number of platelets, fecal calprotectin were observed among the studied groups ($p < 0.05$). The concentration of VD in the blood of the examined children ranged from 39.9 to 10.8 ng/ml, with an average of 21.8 ± 5.8 ng/ml. In 76.9 % of patients with IBD, blood concentration of VD reduced, while only 21.7 % children in the comparison group had its level below the norm. Children with IBD were characterized by significantly lower levels of VD in the blood (average of 16.7 ng/ml). Lower levels of VD were associated with female sex, Chron's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), as well as disease duration of more than 3 years and disease severity. There was an inverse correlation between VD and the degree of IBD activity (CD: $r = -0.33$; $p = 0.01$; UC: $r = -0.38$; $p = 0.01$) and the severity of the course (CD: $r = -0.35$; $p = 0.01$; UC: $r = -0.36$; $p = 0.01$), the levels of C-reactive protein (CD: $r = -0.39$; $p = 0.01$; UC: $r = -0.37$; $p = 0.01$) and fecal calprotectin (CD: $r = -0.42$; $p = 0.01$; UC: $r = -0.46$; $p = 0.01$). **Conclusions.** In most children (76.9 %) with inflammatory bowel diseases, the concentration of VD in the blood is significantly lower than in those with functional gastrointestinal disorders. Lower vitamin D levels were associated with female sex, Crohn's disease, and ulcerative colitis, as well as disease duration of more than 3 years, activity level, and severity, supporting the role of vitamin D as a possible predictor of severity of these diseases in childhood.

Keywords: inflammatory bowel diseases; children; vitamin D



«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

Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D

Пробіотики, розроблені спеціально для дітей з народження

Коли можуть
знадобитися
пробіотики

- ✓ Допомагає нормалізувати мікрофлору кишечника
- ✓ Сприяє зміцненню імунітету
- ✓ Не містить барвників, ароматизаторів, лактози
- ✓ Має нейтральний смак
- ✓ Не потребує зберігання в холодильнику



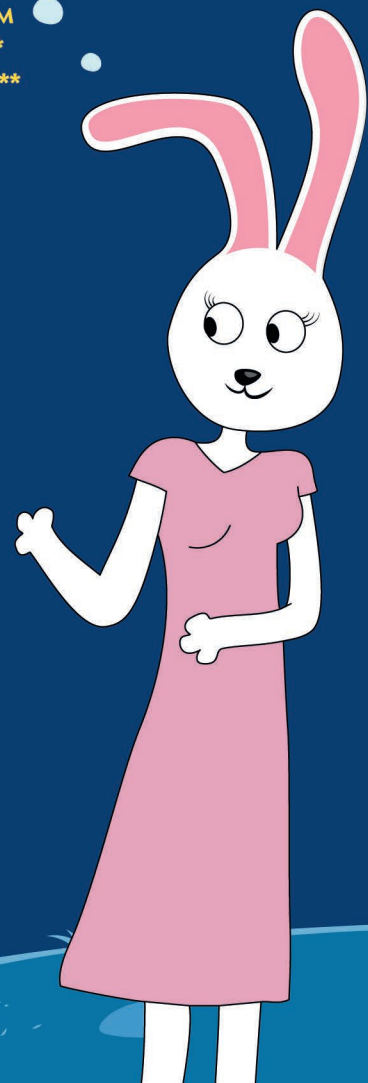
Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D містять біфідобактерії BB-12®* для підтримки животику малюка** з народження та вітамін D для підтримки імунітету.

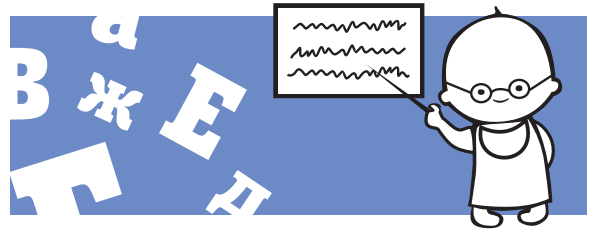


* Товарний знак Chr. Hansen BB-12® належить Chr. Hansen A/S.

** Згідно з листком-вкладишем до дієтичної добавки Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D. Лінекс® Дитячі краплі з вітаміном D є дієтичною добавкою та не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки. Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомитися з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища та скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 (44) 495 28 66 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.uam. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г), 4-29-ЛІН-ОТС-0923

SANDOZ A Novartis Division





УДК 616.33:615.37-053.31

Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Сучасні підходи до лікування синдрому МАЛЮКОВИХ КОЛЬОК

Резюме. *Малюкові кольки (МК) — це функціональний шлунково-кишковий розлад, який вражає до 25 % немовлят протягом перших 3 місяців життя з типовим піком поширеності у віці близько 6 тижнів. Незважаючи на десятиліття досліджень, на цей момент патогенез МК залишається недостатньо зрозумілим і вважається багатофакторним. Стан кишкового дисбактеріозу може відігравати певну роль у прояві симптомів МК, модулюючи різні нервові, ендокринні, імунні й гуморальні сигнальні шляхи. З огляду на те, що дисбактеріоз може відігравати значну роль у патогенезі МК, становить інтерес модуляція кишкового мікробіому, включно з використанням пробіотиків. Згідно з рекомендаціями ESPGHAN 2023 для лікування синдрому малюкових кольок у немовлят на грудному вигодовуванні рекомендоване застосування *L.reuteri* DSM 17938 або *V.lactis* BB-12. Нововведенням була рекомендація щодо застосування саме *V.lactis* BB. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) є добре відомим пробіотиком, який позитивно змінює склад кишкової мікробіоти та функцію імунної системи.*

Ключові слова: *малюкові кольки; лікування; пробіотик; V.lactis BB*

Малюкові кольки (МК) — це функціональний шлунково-кишковий розлад, який вражає до 25 % немовлят протягом перших 3 місяців життя, з типовим піком поширеності у віці близько 6 тижнів [1]. Незважаючи на те, що МК є доброякісним і зазвичай самовиліковним станом, вони є джерелом серйозних страждань як для немовляти, так і для батьків, родини, а також медичного персоналу [2].

Саме МК пов'язують з розвитком післяпологової депресії матері, раннім припиненням грудного вигодовування, почуттям провини й розчаруванням батьків, синдромом струшеного немовляти, численними візитами до лікаря, вживанням ліків, непотрібною зміною молочної суміші, довготерміновими несприятливими наслідками, такими як алергія, розлади поведінки й сну [3, 4].

Немає гендерної залежності щодо розвитку МК, а також вірогідної кореляції між типом вигодовування, гестаційним віком, соціально-економічним статусом і порою року [3, 4]. Незважаючи на десятиліття досліджень, на цей момент патогенез МК залишається

недостатньо зрозумілим і вважається багатофакторним, зокрема, мають місце порушення шляхів у центральній нервовій системі, психосоціальні причини (наприклад, неадекватні стосунки між дитиною та сім'єю, тривога), причини, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом, такі як алергія на коров'яче молоко, гастроєзофагеальний рефлюкс або порушення моторики шлунково-кишкового тракту. За останні десятиліття інтерес до ролі мікробіому в патофізіології МК значно зріс. Було висловлено думку, що змінені мікробіота впливає на моторику кишечника й газотворення, що призводить до колік [5]. Згідно з Rome Criteria IV 2016 року перспективним напрямком ведення дітей з МК було застосування пробіотичних штамів [5].

Раннє дитинство має вирішальне значення для розвитку дитини і впливає на процес формування мікробіому і здоров'я протягом усього життя [6]. З моменту народження кишковий мікробіом (КМ) немовляти починає інтенсивно розвиватися, отримуючи вихідний набір бактерій від матері та факторів зовнішнього се-

редовища. Процес розвитку КМ є ключовим фактором у формуванні здорового імунного захисту організму, і збій у його адекватному розвитку може призвести до довготривалих небажаних наслідків у майбутньому [7]. Цікавим є факт, що розвиток КМ може відбуватися за різними сценаріями. Особливо якщо враховувати, що КМ у ранньому дитинстві швидко еволюціонує щодо бактеріального складу й різноманітності. Дослідження останнього десятиліття свідчать про зв'язок між траєкторією КМ у маленьких дітей і дитячими кольками. Отже, є докази, які свідчать про значно підвищену відносну кількість H_2 -продукуючих бактерій у КМ дітей з кольками [8]. Було виявлено кілька таксонів, які значною мірою пов'язані з кольками: *Acinetobacter*, *Lactobacillus iners* [9], *Clostridium*, *Lactobacillus* і *Klebsiella* [10]. Крім того, фенотип кольок позитивно корелював з умістом *Serratia*, *Vibrio* і *Pseudomonas* [11]. Спостерігалось зниження відносного вмісту біфідобактерій у середньому в 30 разів [9]. Крім того, було виявлено зв'язок МК у немовлят зі штучним вигодовуванням і *Escherichia coli* [12]. Іншим фактом, який переконливо вказує на зв'язок кишкового мікробіому з виникненням дитячих кольок, є здатність пробіотичних штамів значно покращувати симптоми дитячих кольок.

Ці зміни свідчать про те, що стан кишкового дисбактеріозу може відігравати певну роль у прояві симптомів МК, модулюючи різні нервові, ендокринні, імунні й гуморальні сигнальні шляхи [4, 5, 13].

З огляду на те, що дисбактеріоз може відігравати значну роль у патогенезі МК, існує інтерес до модуляції КМ, включно з використанням пробіотиків.

Згідно з рекомендаціями ESPGHAN 2023, для лікування синдрому малюкових кольок у немовлят на грудному вигодовуванні можна рекомендувати *L.reuteri* DSM 17938 $\times 10^8$ КУО на добу курсом щонайменше 21

день або *B.lactis* BB-12 $\times 10^8$ КУО на добу тривалістю 21–28 днів [14]. Нововведенням була рекомендація щодо застосування саме *B.lactis* BB.

Bifidobacterium BB-12[®] (BB-12[®]) — це каталазонегативна бактерія паличкоподібної форми, яка була депонована в банку клітинних культур Chr. Hansen у 1983 році. На момент ізоляції BB-12[®] вважалася приналежною до виду *Bifidobacterium bifidum*. Сучасні методи молекулярної класифікації перекласифікували BB-12[®] як *Bifidobacterium animalis*, а пізніше віднесли до нового виду *Bifidobacterium lactis*. Згодом було показано, що *B.lactis* не відповідає критеріям виду, і замість цього вона була включена до *Bifidobacterium animalis* як підвид. Сьогодні BB-12[®] класифікується як *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*. Незважаючи на зміну назви протягом багатьох років, штам BB-12[®] не змінився [15].

Геном BB-12[®] складається з однієї кільцевої хромосоми з 1 942 198 пар основ із 1642 генами, що кодують білки, 4 оперонами рРНК і 52 генами тРНК. Фізичне картування хромосоми BB-12[®] показало, що послідовність геному була правильно зібрана (рис. 1). Одним з важливих способів використання інформації про послідовність геному є те, що вона дозволяє порівнювати його з геномами інших організмів. З огляду на це стає зрозуміло, що BB-12[®] є унікальним штамом, який можна відрізнити від усіх інших штамів на ринку, включно зі штамми, які настільки тісно споріднені, що мають ідентичні відбитки ДНК [15].

BB-12[®] є добре відомим пробіотиком, який позитивно змінює склад кишкової мікробіоти і функцію імунної системи [17]. Ці властивості, імовірно, роблять його потенційно корисним для лікування МК.

Так, першим дослідженням ефективності масляних крапель, які містять *B.lactis* BB, було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, у яке було залучено 80 немовлят на грудному вигодовуванні (віком 7 тижнів), у яких діагностували МК [18]. З лікувальною метою застосовували 1 мільярд КУО/добу масляних крапель BB-12[®] або плацебо протягом 28 днів.

Первинна кінцева точка дослідження — кількість немовлят, у яких спостерігалось зниження середньої тривалості щоденного плачу на $\geq 50\%$ через 28 днів прийому пробіотика.

Вторинні кінцеві точки: кількість епізодів плачу, настрій немовляти, кількість дефекацій і консистенція калових мас, склад КМ, імунні пептиди й коротколанцюгові жирні кислоти.

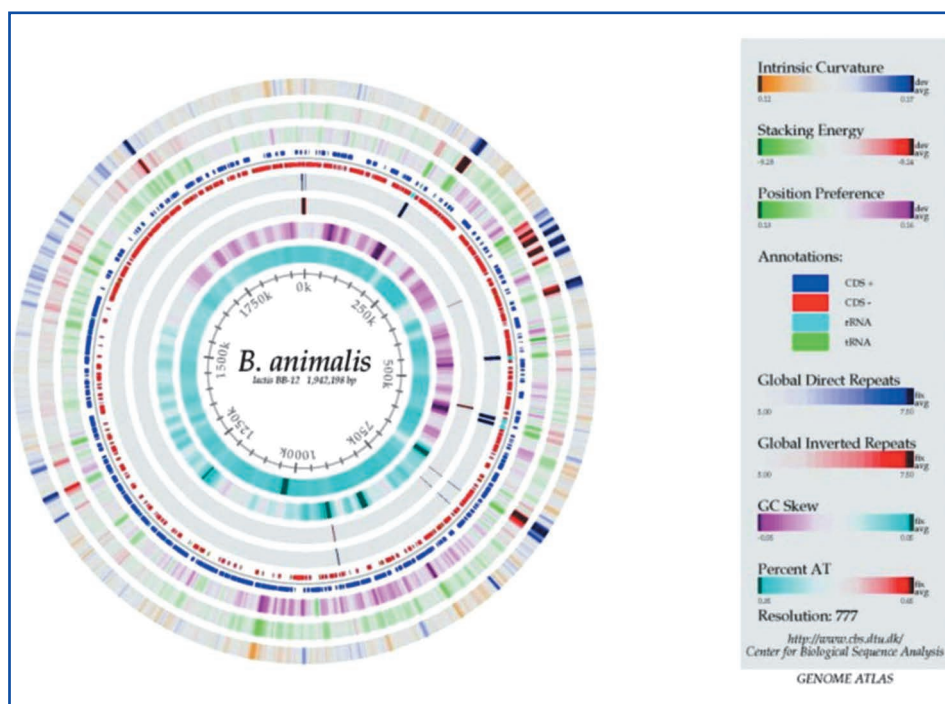


Рисунок 1. Атлас геному BB-12[®] [16]

Результати основного дослідження: 80 % у групі ВВ-12® і 32,5 % у групі плацебо показали зниження на ≥ 50 % у тривалості плачу після 28 днів лікування (рис. 2).

Середня добова тривалість епізодів плачу була значно коротшою в групі ВВ-12® (табл. 1).

При порівнянні зміни середнього значення частоти випорожнень за добу відмінностей між групами дослідження не спостерігалось.

Значне збільшення кількості біфідобактерій було виявлено тільки у відібраних немовлят-респондерів, які отримували ВВ-12® ($p < 0,05$), а значне збільшення кількості протеобактерій — у пацієнтів, які увійшли до групи плацебо ($p < 0,05$).

Ще раніше було визначено, що ВВ-12® модулює проліферацію мононуклеарних клітин периферичної крові людини й експресію цитокінів [19, 20] із захисною дією проти шлунково-кишкових інфекцій у немовлят і дітей. У контексті МК ці ефекти можуть відповідати за сприятливе формування кишкового мікробіому. Загальновідомо, що позитивна модуляція експресії людського бета-дефензину 2 (HBD-2), кателіцидину (LL-37) і секреторного імуноглобуліну А (sIgA) в просвіт кишечника справляє позитивний вплив на структуру кишкової мікробіоти й вироблення бутирату [21]. Ці ефекти є особливо актуальними при МК, коли має місце дисбактеріоз з підвищеною кількістю протеобактерій і зниженою — біфідобактерій зі зменшенням утворення бутирату [22, 23].

Саме в цьому дослідженні було виявлено, що ВВ-12® здатна протидіяти всім цим явищам, пригнічу-

ючи зростання протеобактерій і сприяючи збільшенню біфідобактерій і виробленню бутирату в немовлят з кольками. Ці ефекти спостерігалися в переважній більшості немовлят, зарахованих до групи ВВ-12®.

Цікавим є факт, що зміна кількості біфідобактерій, спричинена лікуванням ВВ-12®, значно корелювала зі скороченням часу плачу.

Біфідобактерії не здатні виробляти бутират, але через перехресне годування інших коменсальних бактерій вони можуть підвищити рівень бутирату, потенційно впливаючи на багато аспектів фізіології кишечника [24]. Бутират є основним метаболітом КМ, здатний здійснювати широкий спектр корисних дій у кишечнику і на позакишковому рівні [22]. Бутират модулює час кишкового проходження, вісцеральне й центральне сприйняття болю і кишково-мозкову вісь, а також виявляє потужну протизапальну дію [25–27].

Другим дослідженням ефективності масляних крапель, що містять ВВ-12®, при кольках у малюків було рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 192 китайських немовлят, які перебували на грудному вигодовуванні (≤ 12 тижнів), у яких спостерігався надмірний плач і занепокоєння [28]. З лікувальною метою застосовували 1 мільярд КУО/добу масляних крапель ВВ-12® або плацебо протягом 21 дня.

Первинна кінцева точка дослідження — кількість немовлят, у яких спостерігалось зниження середньої тривалості щоденного плачу на ≥ 50 % через 21 день прийому добавок.

Вторинні кінцеві точки: час щоденного плачу й занепокоєння, кількість дефекацій і консистенція калових мас.

Пошукові кінцеві точки: якість життя, пов'язана зі здоров'ям (HRQoL), для батьків/опікунів, що визначалась за допомогою модуля для вимірювання впливу на сім'ю PedsQLTM, тривалість сну, рівень секреторного імуноглобуліну А, кальпротектину, HBD-2, LL-37 і бутирату в калових масах.

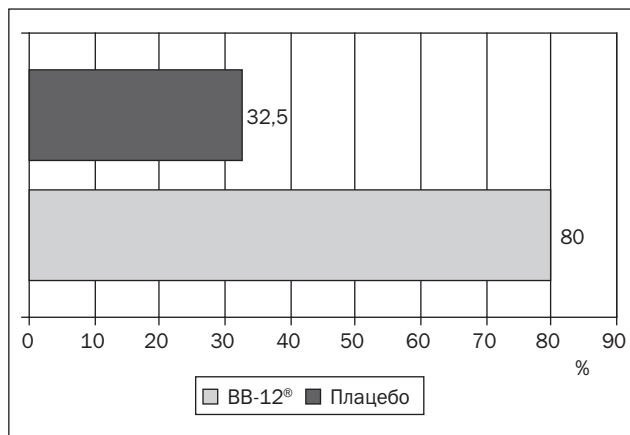


Рисунок 2. Частка немовлят, у яких спостерігалось зниження середньої тривалості щоденного плачу на ≥ 50 % через 28 днів прийому пробіотика ($p < 0,0001$)

Таблиця 1. Середня добова тривалість епізодів плачу, $p = 0,0001$

Лікування	Середня зміна порівняно з вихідним рівнем у хвилинах
ВВ-12®	$-129,9 \pm 43,7$ (діапазон: від $-210,0$ до $-31,4$)
Плацебо	$-84,3 \pm 51,4$ (діапазон: від $-192,8$ до $22,1$)

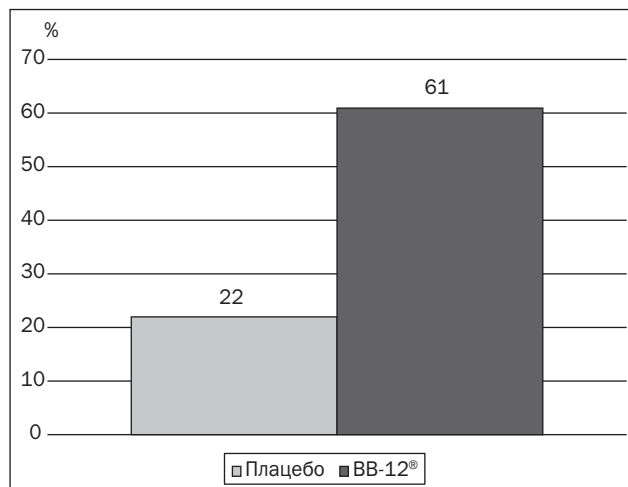


Рисунок 3. Відсоток немовлят, у яких спостерігалось зменшення епізодів плачу/занепокоєння на ≥ 50 % після 21-денного лікування, $p < 0,0001$

Так, відсоток немовлят, у яких відбулося зменшення епізодів плачу/занепокоєння на $\geq 50\%$ після 21-денного лікування, був значно вищим у групі BB-12® (61 %) порівняно з групою плацебо (22 %) у кінці лікування (рис. 3).

Було встановлено, що масляні краплі, які містять штам BB-12®, зменшують кількість щоденних епізодів плачу в немовлят (рис. 4).

Також спостерігалось виражене і значуще скорочення часу плачу через 21 день лікування в групі BB-12® порівняно з групою плацебо (рис. 5).

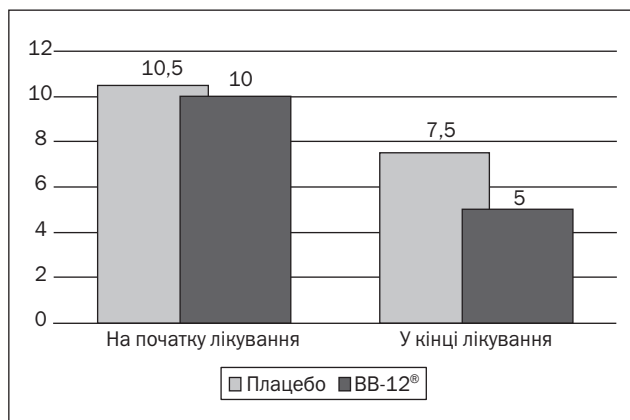


Рисунок 4. Середня кількість епізодів щоденного плачу в немовлят, $p < 0,0001$

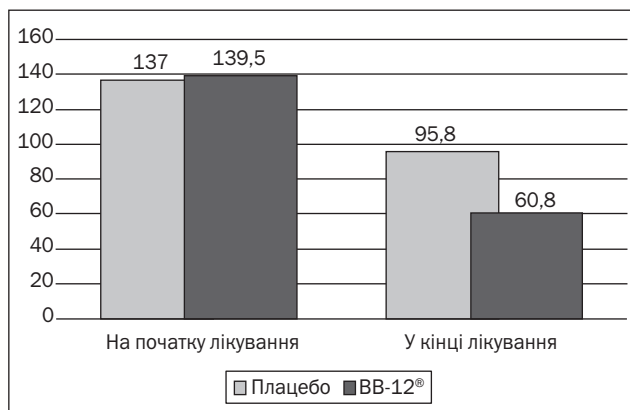


Рисунок 5. Середній час щоденного плачу (хв/добу) в немовлят, $p < 0,0001$

Середня тривалість щоденного сну значно збільшилась порівняно з вихідним рівнем до кінця лікування у групі BB-12® порівняно з групою плацебо (рис. 6).

Наприкінці лікування бали за шкалами «фізичне функціонування», «емоційне функціонування» і «соціальне функціонування» для батьків/опікунів були значно вищими в групі батьків, діти яких приймали BB-12®, порівняно з групою плацебо (табл. 2).

Отже, підсумовуючи результати наведених досліджень, можна говорити про клінічно значущу користь пробіотичного штаму *B.animalis* subsp. *lactis* BB-12® для зменшення основних клінічних проявів у немовлят з МК.

На ринку України штам *B.animalis* subsp. *lactis* BB-12® представлений препаратом Лінекс дитячі краплі з вітаміном D, який містить 10 мкг (400 МО) вітаміну D₃ (холекальциферолу) та 1×10^9 КУО живих ліофілізованих бактерій *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. Додавання до раціону харчування біфідобактерій BB-12®, що входять до складу препарату, є корисним для підтримки фізіологічного балансу мікрофлори кишечника, зокрема при малюкових кольках.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

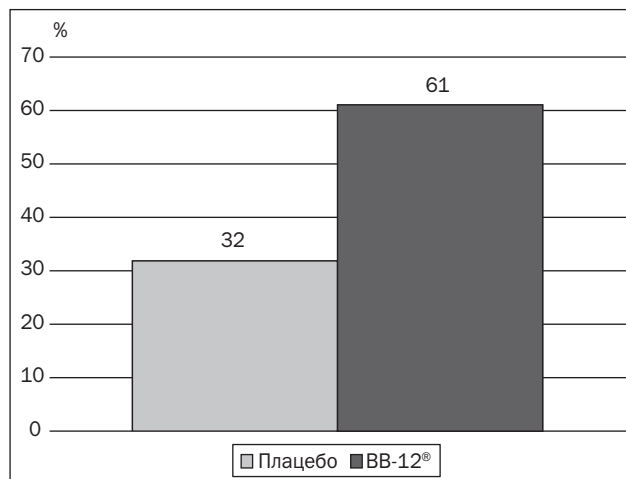


Рисунок 6. Частка немовлят, у яких збільшилась тривалість щоденного сну, порівняно з вихідним рівнем, $p < 0,001$

Таблиця 2. Вплив лікування на бали за шкалами для оцінки якості життя, пов'язаної із здоров'ям, для батьків/опікунів немовлят із МК

Показник	BB-12® (n = 96)	Плацебо (n = 96)	P-значення
<i>Фізичне функціонування</i>			
Вихідний рівень (середнє ± СВ)	43,1 ± 11,4	40,8 ± 13,3	0,814
Після лікування (середнє ± СВ)	56,8 ± 15,2	49,6 ± 12,5	0,011
<i>Емоційне функціонування</i>			
Вихідний рівень (середнє ± СВ)	50,6 ± 10,6	51,6 ± 11,4	0,515
Після лікування (середнє ± СВ)	66,7 ± 15,1	59,5 ± 13,1	0,005
<i>Соціальне функціонування</i>			
Вихідний рівень (середнє ± СВ)	42,7 ± 13,1	44,5 ± 11,4	0,770
Після лікування (середнє ± СВ)	57,8 ± 14,7	51,2 ± 16,2	0,024

Перед застосуванням дієтичної добавки необхідно проконсультуватись з лікарем та ознайомити-ся з листком-вкладишем. Ви можете повідомити ТОВ «Сандоз Україна», імпортера в Україні, що здійснює функції щодо прийняття претензій від споживача, про небажані явища і скарги на якість при застосуванні дієтичної добавки: +380 44 4952866 (вартість дзвінків згідно з тарифами вашого оператора зв'язку), ua.qa@sandoz.com, patient.safety.ukraine@sandoz.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна», м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літера Г). Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я.

BB-12® є зареєстрованою торговою маркою Chr. Hansen, Данія.

Список літератури

1. Wölke D., Bilgin A., Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J. Pediatr.* 2017. 185. e4.
2. James-Roberts I.S. In: Barr R.G., St James-Roberts I., Keefe M.R., eds. *New Evidence on Unexplained Early Infant Crying: Its Origins, Nature and Management.* Skillman, New Jersey: Johnson & Johnson Pediatric Institute. 2001. 5. 24.
3. Johnson J.D., Cocker K., Chang E. Infantile colic: recognition and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2015. 92. 577-582.
4. Zeevenhooven J., Browne P.D., L'Hoir M.P., de Weerth C., Benninga M.A. Infant colic: mechanisms and management. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. 15. 479-496.
5. Zeevenhooven J., Koppen I.J., Benninga M.A. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 2017 Mar. 20(1). 1-13.
6. Wong E., Lui K., Day A.S., Leach S.T. Manipulating the neonatal gut microbiome: Current understanding and future perspectives. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* 2022. 107. 346-350.
7. Rodríguez J.M. et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015. 26. 26050.
8. Pham V.T., Lacroix C., Braegger C.P., Chassard C. Lactate-utilizing community is associated with gut microbiota dysbiosis in colicky infants. *Sci. Rep.* 2017. 7. 11176.
9. Rhoads J.M. et al. Infant colic represents gut inflammation and dysbiosis. *J. Pediatr.* 2018. 203. 55-61e3.
10. Loughman A. et al. Infant microbiota in colic: Predictive associations with problem crying and subsequent child behavior. *J. Dev. Orig. Health Dis.* 2021. 12. 260-270.
11. de Weerth C., Fuentes S., Puylaert P., de Vos W.M. Intestinal microbiota of infants with colic: Development and specific signatures. *Pediatrics.* 2013. 131. e550-e558.
12. Savino F. et al. Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatr.* 2017. 106. 573-578.
13. Indrio F., Dargenio V.N., Giordano P., Francavilla R. Preventing and treating colic. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019. 1125. 49-56.
14. Szajewska H., Berni Canani R., Domellöf M., Guarino A., Hojsak I., Indrio F. et al.; ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2023 Feb 1. 76(2). 232-247.
15. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®*. *Microorganisms.* 2014 Mar 28. 2(2). 92-110.
16. Garrigues C., Johansen E., Crittenden R. Pangenomics — An avenue to improved industrial starter cultures and probiotics. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013. 24. 187-191.
17. Jungersen M., Wind A., Johansen E., Christensen J.E., Stuer-Lauridsen B., Eskesen D. The science behind the probiotic strain *bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®*. *Microorganisms.* 2014. 2. 92-110.
18. Nocerino R., De Filippis F., Cecere G., Marino A., Micillo M., Di Scala C. et al. The therapeutic efficacy of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12®* in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020 Jan. 51(1). 110-120.
19. Lopez P., Gueimonde M., Margolles A., Suarez A. Distinct *Bifidobacterium* strains drive different immune responses in vitro. *Int. J. Food Microbiol.* 2010. 138. 157-165.
20. Latvala S., Pietilä T.E., Veckman V. et al. Potentially probiotic bacteria induce efficient maturation but differential cytokine production in human monocyte-derived dendritic cells. *World J. Gastroenterol.* 2008. 14. 5570-5581.
21. Berni Canani R., De Filippis F., Nocerino R. et al. Specific signatures of the gut microbiota and increased levels of butyrate in children treated with fermented cow's milk containing heatkilled *Lactobacillus paracasei* CBA L74. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017. 83. e01206-e1217.
22. Savino F., Quartieri A., De Marco A. et al. Comparison of formula-fed infants with and without colic revealed significant differences in total bacteria, Enterobacteriaceae and faecal ammonia. *Acta Paediatr.* 2017. 106. 573-578.
23. Savino F., Cordisco L., Tarasco V., Calabrese R., Palumeri E., Matteuzzi D. Molecular identification of coliform bacteria from colicky breastfed infants. *Acta Paediatr.* 2009. 98. 1582-1588.
24. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. 16(10). 605-616.
25. van de Wouw M., Boehme M., Lyte J.M. et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J. Physiol.* 2018. 596. 4923-4944.
26. Ejtahed H.S., Hasani-Ranjbar S. Neuromodulatory effect of microbiome on gut-brain axis; new target for obesity drugs. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2019. 18. 263-265.
27. Mittal R., Debs L.H., Patel A.P. et al. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health? *J. Cell. Physiol.* 2017. 232. 2359-2372.
28. Chen K., Zhang G., Xie H., You L., Li H., Zhang Y. et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*, BB-12® on infant colic — a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef. Microbes.* 2021 Nov 16. 12(6). 531-540.

Отримано/Received 11.11.2023

Рецензовано/Revised 14.12.2023

Прийнято до друку/Accepted 15.12.2023 ■

Information about authors

Serhiy Nyankovskyy, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: nianksl@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0658-9253>

M. Yatsula, Associate Professor at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3733-4907>

M. Horodylovska, MD, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4962-3455>

Conflicts of interests. Not declared.

S.L. Nyankovskyy, M.S. Yatsula, M.I. Horodylovska
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Modern approaches to the treatment of infantile colic syndrome

Abstract. Infantile colic (IC) is a functional gastrointestinal disorder, affecting up to 25 % of infants in the first 3 months of life, with a typical peak of prevalence at about 6 weeks of age. Despite decades of research, at present, the pathogenesis of IC remains poorly understood and is thought to be multifactorial. Gut dysbiosis might play a certain role in the manifestation of IC symptoms, modulating various neural, endocrine, immune and humoral signaling pathways. Given that dysbiosis could play a key role in the pathogenesis of IC, there is an interest in gut micro-

biota modulation, including the use of probiotics. According to the 2023 ESPGHAN guidelines, *L.reuteri* DSM 17938 or *B.lactis* BB-12 can be recommended for the treatment of infantile colic in breastfed babies. The innovation was the recommendation for the use of *B.lactis* BB. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12®) is a well-known probiotic, which positively modulates the composition of the intestinal microbiota and the function of the immune system.

Keywords: infantile colic; treatment; probiotic; *B.lactis* BB



Modern baby breastfeeding trends

Abstract. *Breastfeeding is a critical aspect of infant care that provides numerous benefits for both infants and mothers. The socio-cultural changes of the 21st century require optimisation of this practice and research into the physiological stages of milk secretion, including the hormonal regulation of lactation and factors that influence breast secretion, which is crucial for supporting breastfeeding and improving the overall well-being of infants and mothers. The purpose of the work was to investigate current views on breastfeeding support through a comprehensive review of the existing literature, with a particular focus on studies on the physiological stages of milk secretion during pregnancy and breastfeeding. We used bibliographic, analytical and regulatory search methods. The review contributes to the deepening of knowledge and understanding of breastfeeding, emphasising its importance for newborn care and maternal well-being. The material covers a wide range of factors that influence lactation as a physiological process and breastfeeding as a social practice. The findings highlight the physiological basis of the lactation process: the key role of prolactin and oxytocin in initiating and maintaining milk secretion, internal (hormonal imbalances, breast anatomy and surgery), and external factors such as the mother's somatic condition, including gestational diabetes and polycystic ovary syndrome. The positive aspects of breastfeeding for both the child and the mother are analysed. The various positive effects of this practice on the child are considered, including the most favourable balance of nutrients in the mother's milk, the formation of passive immunity and the maintenance of a healthy intestinal microbiota. Particular attention is paid to the changing views on infant feeding in light of social and economic changes in the early 21st century, including the growing role of artificial formula and the challenges of natural feeding in the workplace. Practical implications: it provides a basis for developing evidence-based interventions to improve the breastfeeding experience and well-being of both infants and mothers while informing healthcare professionals, policymakers, and support groups.*

Keywords: *lactation; hormonal control; physiological stages; child's immunity; factors of influence*

Introduction

Throughout history, breastfeeding has been an integral part of infant care, providing optimal nutrition and immune support while forging a strong bond between mother and child. However, modern lifestyles and societal changes have presented new challenges for breastfeeding mothers. In response to these challenges, modern approaches and trends in breastfeeding support have emerged to optimise the breastfeeding experience for both infants and mothers. These trends include information programmes, support groups, workplace support programmes for mothers, and other health initiatives.

Studies by V.V. Bila et al. [1] and R.V. Marushko et al. [2] demonstrate that breastfeeding provides a range of benefits for the growth, immunity, and development of the infant. It also has health benefits for the mother, including a reduced risk of premenopausal breast cancer, early weight loss from

pregnancy, and reduced risk of postpartum haemorrhage and osteoporosis. Multiple complex factors influence the decision to start and continue breastfeeding, including factors that are “external” to the woman, such as cultural beliefs. For many years, breastfeeding has been an integral part of life and, like any long-term practice, has been influenced by historical processes and the cultural context of different eras. O.O. Starets et al. [3], O.E. Abaturon and A.O. Tovarnytska [4] argue that the tradition of breastfeeding for women is closely linked to numerous factors, not only medical but also physical, emotional, and psychological. Consequently, the decision to breastfeed, as well as the act of breastfeeding itself, can be subject to socio-cultural stereotypes and prejudices. These negative implications about breastfeeding are one of the many components of cultural barriers that limit women and infants' ability to reap the health benefits that breastfeeding can provide.

S.J. Grundy et al. [5] highlight the steady increase in breastfeeding prevalence in several countries following improved information campaigns, particularly at the public health level. Nevertheless, the rates have varied across countries, largely due to economic and sociocultural differences. The decision to initiate breastfeeding is complex and influenced by numerous factors: medical factors, formula marketing campaigns, socio-cultural and historical backgrounds, limited social support for working parents, mental and/or physical health problems, history of sexual abuse or trauma, and gender identity. An understanding of the medical importance of breastfeeding and the factors that may affect a woman's willingness or ability to breastfeed is essential for prenatal counselling.

The main objective of this work is to comprehensively examine current trends in breastfeeding, with a particular focus on the physiological stages of milk secretion during pregnancy and breastfeeding, the hormonal control of lactation, and factors that may affect milk secretion. By conducting a thorough review of existing literature and research, this study provides an evidence-based view of optimising breastfeeding practices and promoting successful breastfeeding for both infants and women.

Bibliographic, analytical methods, and regulatory search were used in the study to carry out the following. Literature review and synthesis: the information obtained as a result of the above literature search was synthesised and summarised. This allowed for a comprehensive study of current trends in breastfeeding, including measures to protect, encourage and support breastfeeding, and the impact on infant health and maternal well-being. The literature on social, cultural, and economic influences on breastfeeding was searched using Web of Science, PubMed and Science Direct in periods spanning from 2014 to 2023. The queries included various combinations related to infant feeding type/process (breastfeeding, breast milk, formula feeding, formula, artificial feeding, infant feeding, bottle feeding), behaviour (initiation, continuation, cessation, stopping, duration, decision, choice, reason) and influences (social, cultural, economic, political, industrial, environmental, health care providers, public, health care). Studies examining social, cultural, and economic influences on breastfeeding at the public health level were included. Conversely, studies focusing on the physiological properties of breast milk, health impacts, and physiological complications/obstacles were excluded. The search for studies was limited to English and Ukrainian.

The study was initiated with a literature search in major databases (CINAHL, Cochrane Library, Psychology Database, JSTOR, Web of Science, EMBASE and Ovid) to explore current trends in breastfeeding, the benefits, disadvantages, and possible barriers to long-term breastfeeding. Subsequently, the search was extended to Web of Science, PubMed and Science Direct to explore the broader social, cultural, and economic influences on breastfeeding. After applying the inclusion and exclusion criteria, a descriptive literature review and synthesis were conducted to consolidate and present the key findings and themes of the relevant studies. This systematic sequence of research methods ensured a robust study of current trends in breastfeeding and its implications for infant health and maternal well-being.

Inclusion of quantitative and qualitative studies: both quantitative and qualitative studies were included in the article, as women's experiences of breastfeeding are considered a vital aspect of understanding the impact and consequences of breastfeeding practices.

Exclusion of irrelevant material: studies that did not include the intervention and relevant outcomes were excluded ($n = 1,387$) to ensure that only the most relevant studies were included. Subsequently, a systematic and thorough appraisal of the selected materials was performed. This assessment included a detailed study of the main research topics, their different directions, as well as the theoretical foundations and methodological features of the selected studies. The analysis resulted in a consolidated review of the scientific literature aimed at highlighting the complex interrelationship between physiological, social, cultural, and economic factors and breastfeeding practices. Thus, the systematic review considered a wide range of aspects related to the selected materials, including the main themes, research areas, theoretical frameworks, and methodologies of the studies. The result of this analysis was a comprehensive review of the scientific literature aimed at covering the topic of breastfeeding.

Results

Breastfeeding is a natural aspect of infant care, providing essential nutrients and fostering a strong emotional bond between mother and child. However, in recent years, due to socio-cultural transformations, breastfeeding has undergone significant changes, mainly related to the use of formula milk. There are trends towards an increase in the use of exclusive formula feeding and a decrease in the duration of exclusive breastfeeding, which raises questions about whether breastfeeding will remain the mainstay of infant care. Nevertheless, research shows that breastfeeding has many health benefits for infants, including optimal nutrition, protection against infections and reduced risk of chronic diseases. Research on current trends in breastfeeding and its impact on infant and maternal health provides a deeper understanding of this practice, the physiological processes underlying lactation, its hormonal control, and other aspects.

Recent studies have examined the impact of lifestyle factors on milk secretion. Both internal and external factors have been identified as influencing lactation. Internal factors (hormonal imbalances and maternal health conditions, such as gestational diabetes) have been shown to influence lactation success. External factors, including support for breastfeeding and cultural beliefs about it, also play a significant role. These findings are supported by a study by Feldman-Winter et al. [6], which emphasises the multifactorial nature of lactation and the importance of comprehensive support systems for successful breastfeeding.

Internal factors:

1. Hormonal imbalance: certain conditions, such as polycystic ovary syndrome, thyroid disease or certain medications, can disrupt the delicate hormonal balance necessary for successful lactation.

2. Anatomy of the mammary glands: anatomical changes, such as insufficient glandular tissue, can affect lactation or the ability to breastfeed effectively. In particular, women

with larger mammary glands and more developed parenchyma tend to have more productive lactation.

3. Maternal health: the general health and well-being of the mother, including her nutritional status and hydration, can have a significant impact on lactation.

4. Breast surgery: previous breast surgeries, especially those involving the milk ducts, can interfere with milk secretion.

External factors:

1. Frequency of breastfeeding: frequent breastfeeding or pumping stimulates the mammary glands, signalling the need for more milk.

2. Fixation and positioning: proper fixation and positioning during breastfeeding ensures effective feeding and prevents discomfort or problems with both the breast in general and the nipples in particular, which can interfere with feeding.

3. Stress and emotional well-being: high levels of stress or anxiety can hurt lactation. Creating a supportive environment for mothers is crucial for successful lactation.

4. Support and environment: a support network, including partners, family members and healthcare professionals, can have a significant impact on breastfeeding.

L. Cummins et al. [7] identified a correlation between maternal stress and breastfeeding outcomes in their study. The researchers concluded that increased stress levels are associated with lactation disorders. Breast milk is a dynamic and bioactive fluid that provides several benefits for the baby's immune system. The positive effects include:

— nutritional content: breast milk has the most optimal concentration of essential nutrients, proteins, fats and carbohydrates to meet the growth and development needs of the baby;

— antibodies and immunoglobulins: breast milk is rich in antibodies, immunoglobulins (IgA, IgG, IgM) and immune factors that form the baby's passive immunity (Fig. 1). These components help protect against infections, reduce the severity of illnesses and promote good health;

— probiotics: breast milk contains beneficial bacteria, probiotics, which contribute to the formation of a healthy gut microbiome in the baby, which is essential for a strong immune system and optimal digestive function;

— lower incidence of infections: due to the protective properties of breast milk, breastfed babies have a lower risk of respiratory and gastrointestinal infections.

Studies of breastfeeding support interventions have shown a positive impact on breastfeeding initiation and continuation. I. Koksal et al. [8] demonstrated that breastfeeding support programmes, such as lactation counselling and

support groups, improved breastfeeding outcomes. These findings highlight the importance of tailored support systems to meet the diverse needs of breastfeeding mothers.

A systematic review by M.D. Russell et al. [9] on the endocrine control of lactation showed that prolactin is essential for the development of alveoli in the mammary glands, which promotes milk synthesis. The sharp decline in oestrogen and progesterone levels after childbirth causes the release of prolactin, which stimulates the secretion of colostrum and milk. A link has also been found between hormonal changes during pregnancy and lactation efficiency. Scientists have found that women with gestational diabetes have changes in their hormonal profile that lead to a delay in lactogenesis and reduced milk secretion.

Recent clinical studies have highlighted the impact of breast milk on infant immunity. The study by B. Dawod et al. [10] identified specific immune factors in breast milk that contribute to the development of the infant's gut microbiota. Scientists have shown that breast milk contains oligosaccharides and probiotics that promote the growth of beneficial bacteria in the baby's gut. These results confirm the importance of breastfeeding, emphasising the significance of breast milk in the development of the immune system. The role of breast milk in preventing the development of certain diseases has also been studied. The impact of breastfeeding on the percentage of cases of respiratory infections in infants was noted. It was found that breastfed infants had a significantly lower risk of respiratory illnesses compared to formula-fed infants. These results strongly support the protective effect of breastfeeding against infections.

Several researchers have studied innovative methods of breastfeeding support. A study of telemedicine interventions by A.I. Eidelman [11] evaluated the effectiveness of virtual lactation consultations and breastfeeding optimisation. The results showed that virtual consultations were as effective as face-to-face consultations in solving breastfeeding problems and increasing lactation duration. This result adds to the understanding of the need for quality communication

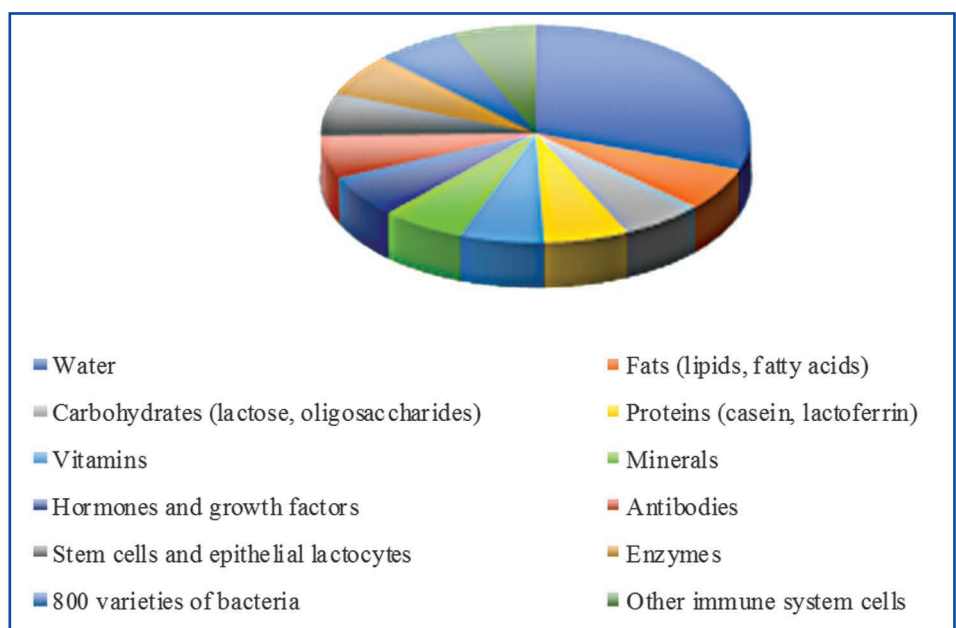


Figure 1. Breast milk components

and highlights the potential of telemedicine interventions in supporting breastfeeding. In addition, the impact of breastfeeding support groups on lactation outcomes was investigated. A systematic review by S. Sayres and L. Visentin [12] evaluated the effectiveness of mother-to-mother support programmes in initiating and continuing breastfeeding. It was found that mother-to-mother support interventions significantly increased breastfeeding rates and improved mothers' confidence. These results highlight the important role of mother-to-mother support groups in strengthening mothers' breastfeeding attitudes.

Some studies have highlighted the role of cultural trends and social norms in shaping breastfeeding practices. Social, cultural, and economic factors have been found to have a significant impact. Y. Vandenplas [13] and R. Qiu et al. [14] highlighted that personal beliefs and societal norms about breastfeeding influence mothers' decisions. K.L. Westerfield et al. [15] found the impact of maternal employment and access to lactation support in the workplace on breastfeeding duration. Some researchers have focused on breastfeeding experiences in different cultural contexts. In particular, on cultural practices and beliefs that influence breastfeeding decisions and feeding practices, highlighting the need for culturally sensitive breastfeeding support programmes. The economic aspects of breastfeeding have also been explored. A study by N.C. Rollins et al. [16] found a relationship between maternal employment and breastfeeding duration. According to the study, the length of maternity leaves and lactation support in the workplace are associated with an increase in the percentage of exclusive breastfeeding. These results draw attention to the impact of employer policies on breastfeeding outcomes.

Discussion

M. Sattari et al. [17] investigated the physiological stages of lactation during pregnancy and breastfeeding, which revealed a complex interplay of hormonal factors. Prolactin, a hormone secreted by the pituitary gland, plays a crucial role in initiating and maintaining lactation. Increased levels of oestrogen and progesterone during pregnancy prepare the mammary gland for secretion. After childbirth, a decrease in these hormones and an increase in prolactin levels stimulate the production of colostrum, the first milk, which gradually turns into full milk over several days. The process of lactogenesis, in particular lactogenesis II, heralds the start of full milk secretion. This transition from colostrum to mature milk is regulated by hormones, and the timing and success of the transition are individual. Several factors, such as the mode of delivery, early skin-to-skin contact, and frequency of breastfeeding, influence the onset and course of lactogenesis II. Women with gestational diabetes often suffer from delayed lactogenesis II, which leads to a delay in the time of mature milk secretion. The endocrine control of lactation is mainly regulated by prolactin and oxytocin. Prolactin stimulates the development of alveoli in the mammary glands, which plays a crucial role in milk secretion. Prolactin levels are highest in the early postpartum period and gradually decrease thereafter. Oxytocin, which is released in response to sucking, triggers the release of milk, allowing the baby to access the milk that is stored in the breast. It is worth noting

that the positive feedback system between sucking and the release of oxytocin ensures the continuous release of milk. The mother-infant duo plays a crucial role in regulating the release of oxytocin, as the emotional bonding and comfort experienced during breastfeeding further stimulate oxytocin production. However, this feedback mechanism is affected by stress and anxiety, which can interfere with the release of oxytocin, potentially affecting milk production and milk flow.

Several internal and external factors affect milk secretion. L.E. Carr et al. [18] identified that internal factors include hormonal imbalances, breast anatomy, and the presence of medical conditions such as gestational diabetes. Women with gestational diabetes often experience insulin resistance and hyperglycaemia, which can affect the hormonal regulation of lactation, leading to suboptimal secretion. It should be added that maternal stress and anxiety, which are common in the postpartum period, also lead to changes in milk composition and quantity. In turn, I. Magro et al. [19] identified that external factors such as breastfeeding support and cultural beliefs about breastfeeding play a significant role in breastfeeding success. The authors of this study agree that adequate support from healthcare professionals, lactation consultants and support groups will have a positive impact on breastfeeding outcomes. Conversely, incorrect cultural beliefs and stigmatisation of breastfeeding in society will be a barrier to breastfeeding initiation and continuation. In addition, the availability and accessibility of maternity leave and workplace lactation support had a significant impact on breastfeeding continuation rates, with women with workplace support and longer maternity leave more likely to continue breastfeeding for the recommended six months.

Breast milk is the source of immunity for babies, providing a unique blend of essential nutrients, antibodies, immunoglobulins, and probiotics. These components play an important role in the development of the child's immune system and protect against a wide range of infections. The presence of IgA in breast milk provides local protection in the baby's intestines, protecting against gastrointestinal infections. R. Omranipour and M. Vasigh [20] in their study demonstrated the protective effect of breastfeeding against respiratory tract infections, otolaryngological infections, gastrointestinal diseases, infectious diseases. The authors of this study agree that breastfed babies are at a lower risk of developing chronic diseases, such as asthma and other allergic diseases, later in life. It is important to note the positive impact of breastfeeding on the health of infants. Exclusive breastfeeding during the first six months of life has been associated with a lower risk of childhood obesity, type 2 diabetes, and cardiovascular disease in adulthood. Breastfeeding also plays a role in cognitive development. In particular, breastfeeding has been linked to higher scores on cognitive tests and improved academic performance in later years. The emotional bond during breastfeeding also contributed to a sense of security and attachment between mother and child, which had a positive impact on the child's social and emotional development.

Although the positive effects of breastfeeding have largely outweighed the negative, sporadic cases of potential risks

have been identified. In cases where the mother has been infected with certain diseases, breastfeeding may not be recommended. In particular, a study by M.L. Gianni et al. [21] showed that the transmission of infectious agents through breast milk can pose a threat to the health of the child. In such situations, alternative feeding methods or special precautions may be advised. In addition, as noted by I. Levene and F. O'Brien [22] in their study of measures to protect, promote and support breastfeeding, the appearance of nipple discomfort or pain and breast engorgement may lead to some problems with breastfeeding. Although these issues are usually temporary and manageable, they can potentially affect breastfeeding and contribute to early weaning.

Various approaches have been used to improve breastfeeding practices. The authors of this study believe it is important to assess their impact. In particular, as shown by S.A. van Dellen et al. [23], breastfeeding counselling has played a crucial role in providing guidance and support to breastfeeding mothers, especially in the first days after childbirth. The authors of this study agree with their importance, as counselling improved breastfeeding techniques, reduced maternal stress and increased the likelihood of exclusive breastfeeding. J. Fisher [24] notes in her commentary that support groups and programmes are effective in providing emotional and practical support to breastfeeding mothers. Such systems have been shown to foster a sense of community and encouragement and to empower women to overcome breastfeeding challenges and maintain exclusive breastfeeding for a long time. S. Patel and Sh. Patel [25] studied lactation support programmes in the workplace. In particular, they found that dedicated lactation rooms and flexible pumping breaks had a positive impact on breastfeeding continuation rates among working mothers. Thus, such workplaces promote not only breastfeeding but also well-being. Healthcare initiatives, including the Baby Friendly Hospital Initiative and national breastfeeding promotion campaigns [26], have been associated with increased breastfeeding rates and improved breastfeeding practices. Notably, the Baby Friendly Hospital Initiative, in particular, increased the number of mothers starting breastfeeding during hospital stays.

Cultural beliefs, societal norms, and perceptions about breastfeeding in a society have a significant impact on breastfeeding decisions and practices. In societies where breastfeeding was culturally and socially accepted, mothers were more likely to initiate and continue breastfeeding [27, 28]. However, cultural misconceptions and taboos about breastfeeding in some regions have acted as a barrier to breastfeeding initiation and continuation. Economic factors, such as maternal employment and access to maternity leave, also influence the duration of breastfeeding [29]. Women with longer maternity leave and access to lactation support in the workplace are more likely to continue exclusive breastfeeding for the recommended six months. In addition, public health interventions that address social and economic inequalities have played a key role in promoting breastfeeding practices at the community level [30–32]. Such initiatives have been aimed at improving breastfeeding support and awareness among underserved populations, reducing the breastfeeding gap between different socioeconomic groups. The inclusion of both quantitative and qualitative research

provided a holistic understanding of the experience and impact of breastfeeding. Quantitative studies have provided valuable information on breastfeeding rates, duration of exclusive breastfeeding, and the relationship between breastfeeding practices and infant health outcomes [33–36]. These studies have gathered evidence on the impact of different interventions to support breastfeeding, helping to inform the development of effective strategies to promote breastfeeding [37]. Qualitative studies have delved into the perspectives and experiences of breastfeeding mothers, emphasising the emotional and social aspects of breastfeeding. Mothers' experiences of breastfeeding were shaped by cultural norms, family support and societal attitudes towards breastfeeding. The qualitative data enriched the understanding of the complex interplay between internal and external factors that influence breastfeeding practices.

E.C. Rhodes et al. [38] used mixed-method approaches to explore the multifaceted nature of breastfeeding practices. The combination of quantitative data on breastfeeding rates and health outcomes with qualitative insights into maternal experiences enriched the findings of this study. F. Duteil et al. [39] combined quantitative data on breastfeeding rates with qualitative findings on mothers' experiences of breastfeeding. They identified barriers to breastfeeding and factors that influenced mothers' decisions to continue or stop breastfeeding [40, 41]. The findings of both studies highlight the importance of combining quantitative and qualitative data to gain a deeper understanding of breastfeeding experiences.

The study has important practical implications for breastfeeding promotion and maternal and child health. Considering the results of this study, evidence-based breastfeeding support programmes can be developed at different levels, from family to national. In summary, this study provides valuable information on current trends in breastfeeding and its impact on infant health and maternal well-being. The findings reaffirm the crucial role of breastfeeding in promoting optimal child health and development and recognise the importance of external factors that influence breastfeeding practices. The evidence-based recommendations from this study can pave the way for evidence-based interventions and policies that prioritise breastfeeding support, ultimately nurturing a healthier and happier future generation. Practical recommendations based on this research can therefore improve breastfeeding practices and promote the health of mothers and children.

Conclusions

Research on current trends in breastfeeding and its impact on infant health and maternal well-being has provided valuable information and made a significant contribution to the field of maternal and child health. Empowering mothers with knowledge about the physiological processes of lactation and the importance of breastfeeding support can lead to a more successful and rewarding breastfeeding experience. In addition, recognising the positive impact of breast milk on the child's immunity reinforces the importance of breastfeeding as a fundamental aspect of infant care.

The results of this study confirm the importance of hormonal regulation for successful lactation, with pro-

lactin and oxytocin playing key roles in lactogenesis and milk secretion, respectively. The physiological stages of milk secretion during pregnancy and lactogenesis II after delivery have proven to be critical determinants of breastfeeding success. Understanding these processes is important for providing targeted support and interventions to breastfeeding mothers. This study highlights the need for comprehensive support systems and culturally competent initiatives to improve breastfeeding outcomes. Breast milk is a source of immunity for infants, offering essential nutrients, antibodies and immunoglobulins that protect against infections and promote optimal health. The positive impact of breastfeeding on a child's health and cognitive development is clear, underscoring the importance of exclusive breastfeeding for the recommended six months. In addition, the impact of breastfeeding support measures, workplace lactation programmes and public health initiatives has been proven. The findings demonstrate the effectiveness of these interventions in promoting breastfeeding initiation and continuation, highlighting the importance of adapted and accessible support systems.

The practical implications of this study lie in its potential to inform healthcare providers, policymakers, and support groups to develop targeted strategies that prioritise breastfeeding support and create a supportive environment for breastfeeding mothers. While this study addresses important aspects of breastfeeding practices, further research is needed to explore emerging topics such as the impact of breastfeeding during health emergencies, the experience of breastfeeding in different cultural contexts, and the long-term health outcomes of breastfed infants in adulthood. Ongoing research and international collaboration will deepen the understanding of breastfeeding practices, guiding the development of evidence-based policies and interventions that will improve the health of mothers and children worldwide.

References

1. Bila V.V., Zahorodnia O.S., Baryshnikova VV. Breast milk bank of Kyiv perinatal center — Experience in 2022. *Reprod. Health Woman.* 2023. 2(65). 10-13.
2. Marushko R.V., Dudina O.O., Marushko T.L. Analysis of the health status of children of the first year of life. *Mod. Pediatr. Ukr.* 2020. 5(109). 24-32.
3. Starets O.O., Khimenko T.M., Kotova N.V., Ismayilova S.I., Kanarova O.V. Risk factors and short-term consequences of the absence or early cessation of breastfeeding in infants born preterm. *Ukr. J. Perinatol. Pediatr.* 2023. 1(93). 57-63.
4. Abaturov O.E., Tovarnytska A.O. Prognostic significance of the breast milk microRNA impact on the immune response of a newborn with intrauterine growth retardation. *Mod. Pediatr. Ukr.* 2021. 1(113). 53-61.
5. Grundy S.J., Hardin A., Kuller J.A., Dotters-Katz S. Breastfeeding: The basics, the history, and barriers in the modern day. *Obstet. Gynecol. Surv.* 2022. 77(7). 423-432.
6. Feldman-Winter L., Kellams A., Peter-Wohl S., Taylor J.S., Lee K.G. et al. Evidence-based updates on the first week of exclusive breastfeeding among infants ≥ 35 weeks. *Pediatr.* 2020. 145(4). e20183696.
7. Cummins L., Meedya S., Wilson V. Factors that positively influence in-hospital exclusive breastfeeding among women with gestational diabetes: An integrative review. *Women Birth.* 2022. 35(1). 3-10.
8. Koksai I., Acikgoz A., Cakirli M. The effect of a father's support on breastfeeding: A systematic review. *Breastfeed. Med.* 2022. 17(9). 711-722.
9. Russell M.D., Dey M., Flint J., Davie P., Allen A. et al., BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatol.* 2023. 62(4). e48-e88.
10. Dawod B., Marshall J.S., Azad M.B. Breastfeeding and the developmental origins of mucosal immunity: How human milk shapes the innate and adaptive mucosal immune systems. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2021. 37(6). 547-556.
11. Eidelman A.I. Telemedicine and breastfeeding: The time has come. *Breastfeed. Med.* 2021. 16(4). 273-274.
12. Sayres S., Visentin L. Breastfeeding: Uncovering barriers and offering solutions. *Curr. Opin. Pediatr.* 2018. 30(4). 591-596.
13. Vandenplas Y. Breastfeeding and its risk factors. *J. Pediatr.* 2022. 98(3). 219-220.
14. Qiu R., Zhong Y., Hu M., Wu B. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Comput. Math. Methods Med.* 2022. 8500910.
15. Westerfield K.L., Koenig K., Oh R. Breastfeeding: Common questions and answers. *Am. Fam. Physician.* 2018. 98(6). 368-376.
16. Rollins N.C., Bhandari N., Hajeebhoy N., Horton S., Lutter C.K. et al., Lancet Breastfeeding Series Group. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet.* 2016. 387(10017). 491-504.
17. Sattari M., Serwint J.R., Levine D.M. Maternal implications of breastfeeding: A review for the internist. *Am. J. Med.* 2019. 132(8). 912-920.
18. Carr L.E., Virmani M.D., Rosa F., Munblit D., Matazel K.S. et al. Role of human milk bioactives on infants' gut and immune health. *Front. Immunol.* 2021. 12. 604080.
19. Magro I., Nurimba M., Doherty J.K. Headache in pregnancy. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2022. 55(3). 681-696.
20. Omranipour R., Vasigh M. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. In: *Dis Breast Pregnancy and Lactation.* 2020. 53-61. Cham: Springer.
21. Gianni M.L., Bettinelli M.E., Manfra P., Sorrentino G., Bezze E. et al. Breastfeeding difficulties and risk for early breastfeeding cessation. *Nutrients.* 2019. 11(10). 2266.
22. Levene I., O'Brien F. Fifteen-minute consultation: Breastfeeding in the first 2 weeks of life — A hospital perspective. *Arch. Dis. Child Educ. Pract.* 2019. 104(1). 20-26.
23. Van Dellen S.A., Wisse B., Mobach M.P., Dijkstra A. The effect of a breastfeeding support programme on breastfeeding duration and exclusivity: A quasi-experiment. *BMC Public Health.* 2019. 19. 993.
24. Fisher J. Recommendations against breastfeeding require consultation with women for effective implementation. *Lancet Glob. Health.* 2023. 11(5). E648-E649.
25. Patel S., Patel Sh. The effectiveness of lactation consultants and lactation counselors on breastfeeding outcomes. *J. Hum. Lact.* 2016. 32(3). 530-541.
26. You H., Lei A., Xiang J., Wang Y., Luo B., Hu J. Effects of breastfeeding education based on the self-efficacy theory on women with gestational diabetes mellitus: A CONSORT-compliant randomized controlled trial. *Med.* 2020. 99(16). e19643.
27. Svyatova G.S., Mirzakhmetova D.D., Berezina G.M., Murtazaliyeva A.V. Genetic Factors of Idiopathic Recurrent Miscarriage in Kazakh Population. *J. Reproduct. Infertil.* 2022. 23(1). 39-45.

28. Svyatova G., Mirzakhmetova D., Berezina G., Murtazaliyeva A. Immunogenetic aspects of idiopathic recurrent miscarriage in the Kazakh population. *J. Med. Life* 2021. 14(5). 676-682.
29. Aktaeva L.M., Mirzakhmetova D.D., Padaiga Z. Extragenital pathologies of pregnant women in the southern regions of the Republic of Kazakhstan. *System Rev. Pharm.* 2020. 11(4). 405-412.
30. Yessentayeva S.Y., Orakbay L.Z., Adilhanova A., Yessimov N. Approaches to the use of stem cells in regenerative medicine. *Analyt. Biochem.* 2022. 645. 114608.
31. Zaychenko G., Stryga O., Sinitsyna O., Doroshenko A., Sulaieva O., Falalyeyeva T., Kobylak N. Resveratrol Effects on the Reproductive System in Ovariectomized Rats: Deciphering Possible Mechanisms. *Molec.* 2022. 27(15). 4916.
32. Ciechanowicz P., Lewandowski K., Szymańska E., Kaniewska M., Rydzewska G.M., Walecka I. Skin and gastrointestinal symptoms in COVID-19. *Przegląd Gastroenterol.* 2020. 15(4). 301-308.
33. Hajiyeva N.N. Clinical presentations of pain syndrome depending on the grade of CNS lesions at newborns. *Azerb. Med. J.* 2008. (3). 50-52.
34. Pylypchnets I. Optimal scheme for stimulating photofission of shielded nuclear materials on the Microtron M-30: a combination of theoretical and experimental studies. *Sci. Her. Uzhhor. Univer. Ser. Phys.* 2022. 52. 16-26.
35. Lukianenko N., Kens O., Nurgaliyeva Z., Toguzbayeva D., Sakhipov M. Finding a molecular genetic marker for the incidence of recurrent episodes of acute obstructive bronchitis in children. *J. Med. Life* 2021. 14(5). 695-699.
36. Lukyanenko N., Lenha E., Spaska A., Klets T., Shevchenko T. Tactics for treating young children with pyelonephritis and vesicoureteral reflux associated with impaired fibrillogenesis. *Molec. Cell. Biochem.* 2023. 478(3). 531-538.
37. Stepanov V.A., Bocharova A.V., Saduakassova K.Z., Marusin A.V., Koneva L.A., Vagaitseva K.V., Svyatova G.S. Replicative study of susceptibility to childhood-onset schizophrenia in Kazakhs. *Genet.* 2015. 51(2). 227-235.
38. Rhodes E.C., Damio G., LaPlant H.W., Trymbulak W., Crummett C., Surprenant R., Pérez-Escamilla R. Promoting equity in breastfeeding through peer counseling: The US breastfeeding heritage and pride program. *Int. J. Equity Health.* 2021. 20. 128.
39. Duteil F., Méchin G., Vorilhon P., Benson A.C., Bottet A. et al. Breastfeeding after returning to work: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. 18(16). 8631.
40. Zharmakhanova G., Syrlybayeva L., Nurbaulina E., Baikadamova L., Eshatayeva G. Inborn errors of fatty acid metabolism (review). *Georg. Med. News* 2020. (303). 161-167.
41. Zharmakhanova G., Syrlybayeva L., Kononets V., Nurbaulina E., Baikadamova L. Molecular-genetic aspects of methylmalonic aciduria development (review). *Georg. Med. News* 2021 (313). 118-124.

Received 10.10.2023

Revised 26.11.2023

Accepted 12.12.2023 ■

Information about authors

- A. Kachurenko, PhD, Assistant, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ana_kachurenko@outlook.com
- L. Levadna, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: llevadna125@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0768-2652>
- A. Horobets, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: anastasiia.horobets@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-7610-9278>
- Yu. Proshchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: proshchenko.ju@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-3984-3609>
- Ya. Kalinichenko, PhD, Assistant, Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: yanakalinichenko@hotmail.com

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.

Качуренко А., Левадна Л., Горобець А., Прощенко Ю., Калініченко Я.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Сучасні тенденції грудного вигодовування дітей

Резюме. Грудне вигодовування є критично важливим аспектом догляду за немовлятами, що забезпечує численні переваги як для немовлят, так і для матерів. Соціокультурні зміни XXI століття вимагають оптимізації цієї практики й дослідження фізіологічних етапів секреції молока, включаючи гормональну регуляцію лактації та фактори, які впливають на секрецію грудей, що має вирішальне значення для підтримки грудного вигодовування та покращення загального самопочуття немовлят і матерів. Ця робота має на меті вивчити сучасні погляди на підтримку грудного вигодовування шляхом всебічного огляду існуючої літератури з особливим акцентом на дослідженнях фізіологічних етапів секреції молока під час вагітності та годування груддю. Використовувалися бібліографічний, аналітичний методи та нормативний пошук. Цей огляд сприяє поглибленню знань і розумінню грудного вигодовування, підкреслюючи його важливість для догляду за новонародженим та благополуччя матері. Матеріал охоплює широкий спектр факторів, що впливають на лактацію як фізіологічний процес і грудне вигодовування як соціальну практику. Отримані дані підкреслюють фізіологічну основу процесу лактації: ключову роль пролактину

та окситоцину в ініціюванні та підтримці секреції молока, внутрішні (гормональний дисбаланс, анатомія грудей та хірургічне втручання), а також зовнішні фактори, такі як соматичний стан матері, включаючи гестаційний період, діабет і синдром полікістозних яєчників. Проаналізовано позитивні сторони грудного вигодовування як для дитини, так і для матері. Розглянуто різноманітні позитивні наслідки цієї практики для дитини, зокрема сприятливий баланс поживних речовин у молоці матері, формування пасивного імунітету та підтримання здорової мікробіоти кишечника. Особливу увагу приділено мінливим поглядам на вигодовування немовлят у світлі соціальних та економічних змін на початку XXI століття, включаючи зростаючу роль штучних сумішей і виклики природного вигодовування на робочому місці. Практичні наслідки: це забезпечує основу для розробки науково обґрунтованих втручань щодо покращення досвіду грудного вигодовування та благополуччя як немовлят, так і матерів, одночасно інформуючи медичних працівників, політиків та групи підтримки.

Ключові слова: лактація; гормональний контроль; фізіологічні стадії; імунітет дитини; фактори впливу



Медикаментозна регуляція мікроРНК

Резюме. У науковому огляді наведено механізми медикаментозної регуляції мікроРНК в організмі людини. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library. Зазначено, що для відновлення зниженої функціональної активності мікроРНК застосовують замісну терапію, використовуючи модифіковані синтетичні аналоги ендогенних мікроРНК і лікарські засоби, що підсилюють продукцію власних мікроРНК організму. Автори підкреслюють, що численні дослідження підтвердили ефективність мікроРНК-замісної терапії. Відомо, що серед інгібіторів мікроРНК виділяють кілька груп лікарських засобів: антимікроРНК-олігонуклеотиди, мікроРНК-пастки, імітатори мікроРНК, які запобігають зв'язуванню мікроРНК; пептидо-нуклеїнові кислоти, інгібітори малих молекул. Автори показують, що експресія ферментів, які метаболізують лікарські засоби, контролюється регуляцією транскрипції ядерними рецепторами і факторами транскрипції, епігенетичною регуляцією, такою як метилювання ДНК та ацетилювання гістонів, а також посттрансляційною модифікацією. Підкреслено, що урсодезоксихолева кислота модулює експресію деяких мікроРНК. Відомо, що її пробіотичні бактерії мають здатність модулювати рівень експресії генів мікроРНК. Застосування пробіотиків супроводжується зміною експресії численних генів організму, що беруть участь у регуляції запальної відповіді, алергічних реакцій, обміну речовин та інших біологічних процесів. Отже, у сучасній науці інтенсивно вивчається потенціал використання лікарських засобів, що відновлюють вміст мікроРНК або інгібують активність мікроРНК для терапії мікроРНК-залежних станів. Результати наукових досліджень підтвердили терапевтичний ефект урсодезоксихолевої кислоти й пробіотичних препаратів через вплив на активність генерації мікроРНК при захворюваннях гепатобілярної системи. Отже, упровадження в клінічну практику лікарських засобів, що мають здатність модулювати вміст та експресію конкретних мікроРНК, безумовно, відкриє нові перспективи в лікуванні хворих із захворюваннями гепатобілярної системи.

Ключові слова: мікроРНК; мімікратори мікроРНК; антимікроРНК-олігонуклеотиди; мікроРНК-пастки; інгібуючі імітатори мікроРНК; урсодезоксихолева кислота; пробіотичні препарати; гепатобілярна система; огляд

Вступ

Основною метою генної терапії, спрямованої на мікроРНК, є відновлення фізіологічного рівня активності певної девіантної мікроРНК. Залежно від напрямку патогенної девіації експресії мікроРНК методологічно використовують два основних підходи: 1) відновлення вмісту за рахунок призначення екзогенних специфічних мікроРНК або за рахунок активації експресії гена мікроРНК; 2) інгібування активності мікроРНК за рахунок секвестрації патогенних мікроРНК або за рахунок індукції сайленсингу гена мікроРНК [45, 72].

Розуміння факторів, що викликають міжіндивідуальні й внутрішньоіндивідуальні відмінності в ефективності метаболізму ліків, необхідне для практики персоналізованої або точної медицини, а також для сприяння ефективній розробці ліків. Експресія ферментів, що метаболізують лікарські засоби, контролюється регуляцією транскрипції ядерними рецепторами й факторами транскрипції, епігенетичною регуляцією, такою як метилювання ДНК та ацетилювання гістонів, а також посттрансляційною модифікацією. Крім таких механізмів регуляції, нещодавні дослідження по-

казали, що мікроРНК (міРНК), ендегенні 22-нуклеотидні некодуєчі РНК, які регулюють експресію генів за допомогою репресії трансляції та деградації мРНК, роблять значний внесок у посттранскрипційну регуляцію ферментів, що метаболізують ліки. Охоплювані галузі: у цьому огляді узагальнено поточні знання щодо miRNAs-залежної регуляції ферментів, що метаболізують лікарські засоби, і факторів транскрипції, а також їх фізіологічного та клінічного значення. Ми також описуємо нещодавні досягнення в дослідженнях miRNA-залежної регуляції, які показують, що наявність псевдогенів, одонуклеотидних поліморфізмів і редагування РНК впливає на націлювання miRNA. Думка експерта: непохитним фактом є те, що miRNAs є критичними факторами, що викликають між- і внутрішньоіндивідуальні відмінності в експресії ферментів, які метаболізують лікарські засоби. Розгляд miRNA-залежної регуляції був би корисним інструментом для оптимізації персоналізованої та точної медицини [57].

Лікарські засоби, що відновлюють вміст мікроРНК

Для відновлення зниженої функціональної активності мікроРНК застосовують замісну терапію, використовуючи модифіковані синтетичні аналоги ендегенних мікроРНК, і лікарські засоби, що підсилюють продукцію власних мікроРНК організму [35].

Аналоги ендегенних мікроРНК

Аналоги ендегенних мікроРНК, або мімікратори мікроРНК (miR-mimic), є невеликими модифікованими РНК-дуплексами, які в клітині процесингуються в одностанцюгові мікроРНК, завантажуються на комплекс RISC і в подальшому індукують трансляцію мРНК-мішеней. У РНК-дуплекс синтетичної miR-mimic направляюча нитка повністю ідентична конкретній природній мікроРНК, а пасажирська нитка модифікована і, як правило, пов'язана з аксесуарною молекулою, такою як холестерин. Наявність структури холестерину сприяє поглинанню молекули miR-mimic клітинами організму [79]. Численні дослідження підтвердили ефективність мікроРНК-замісної терапії [74].

Одним з перших аналогів ендегенної мікроРНК для лікування раку печінки був препарат MRX34, що містить штучну miR-34a [25]. Група дослідників фірми Mirna Therapeutics, Inc., помістивши синтетичні молекули miR-34a у ліпосому, досягла ефективного поглинання препарату клітиною організму [11]. На підставі клінічного дослідження ефективності застосування препарату MRX34 у хворих із гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК) M.S. Veg і співавтори [14] показали, що мікроРНК-терапія має виражену протипухлинну активність і характеризується задовільною переносимістю після адекватної премедикації дексаметазоном.

Малі молекули, що підсилюють DICER-опосередковану обробку мікроРНК

Скринінг колекції 2000 схвалених FDA препаратів за допомогою аналізу GFP дозволив G. Shan і співавто-

рам [75] ідентифікувати малу фторхінолонову молекулу, яка має здатність індукувати DICER-опосередковане дозрівання мікроРНК. Дана молекула отримала назву «еноксацин» (epochacin), механізм дії якого полягає в тому, що його молекула посилює взаємодію між протеїном, який зв'язує чутливий до трансактивації регіон (trans-activation-responsive region RNA binding protein — TRBP), і молекулою РНК, найбільше полегшуючи процес біогенезу мікроРНК. Еноксацин посилює продукцію виключно мікроРНК, які мають протипухлинну активність [55].

Також встановлено, що рубон (rubone) має здатність специфічно активувати генерацію miR34a у клітинах ГЦК і різко інгібує зростання пухлини. Z. Xiao та співавтори [86] вважають рубон провідним кандидатом для подальшого дослідження як нового класу терапевтичного методу лікування ГЦК.

З продуктів фотореакції нафталін-1,4-діону з ацетиленом було ідентифіковано універсальний активатор мікроРНК. Даний малий молекулярний активатор має виражений активуючий вплив на експресію зрілих miR-1, miR-122 [75].

Лікарські засоби, що інгібують активність мікроРНК

Гіперекспресія мікроРНК супроводжує більшість інфекційних і запальних захворювань, у зв'язку з чим методи інгібування функціональної активності мікроРНК посідають особливе місце в генній терапії [76]. Серед інгібіторів мікроРНК виділяють кілька груп лікарських засобів: антимікроРНК-олігонуклеотиди, мікроРНК-пастки, імітатори мікроРНК, які запобігають зв'язуванню мікроРНК; пептидо-нуклеїнові кислоти, інгібітори малих молекул [35].

АнтимікроРНК-олігонуклеотиди

АнтимікроРНК-олігонуклеотиди (anti-miRNA oligonucleotide — АМО) — це антисмислові олігонуклеотиди, які є одностанцюговими РНК з нуклеотидною послідовністю абсолютно комплементарної послідовності цільової РНК. АнтимікроРНК-олігонуклеотиди, або антисмислові антагомери, викликають специфічний нокдаун мікроРНК. Взаємодія АМО з мікроРНК призводить до запобігання зв'язуванню мікроРНК з цільовою мРНК і/або рекрутування рибонуклеази з подальшим розщепленням молекули мікроРНК [48]. Однак для того, щоб АМО справили ефективну дію, вони повинні бути доставлені до цільової клітини. Оскільки молекули АМО швидко деградує під дією сироваткових рибонуклеаз, використовуються модифіковані АМО, молекулам яких притаманний високий рівень стабільності [76]. Залежно від характеру хімічних модифікацій молекул розрізняють такі класи АСО: 1) antagomiR — цільові одностанцюгові антимікроРНК, кон'юговані з холестерином; 2) LNA-antimiR — цільові одностанцюгові антимікроРНК із замкнутими нуклеотидами або LNA (locked nucleic acid)-мономерами; 3) крихітні LNA-антимікроРНК (рис. 1).

Перше покоління модифікованих АМО — antagomiR — являє собою полімери 2'-О-метил-

модифікованих нуклеотидів РНК, з'єднаних фосфоротіатними зв'язками, які мають 3'-холестериновий хвіст, що полегшує процес поглинання клітиною [46]. Друге покоління модифікованих АМО — anti-miR — це аналоги 2'-О-метоксиетилу із замкнутими нуклеотидами. Замикаючі модифіканти нуклеїнової кислоти (LNA), які є біциклічною нуклеїновою кислотою, характеризуються більш високим афінитетом до таргетних мікроРНК. Третє покоління — крихітні LNA,

послідовність яких відповідає 8 нуклеотидам seed-ділянки мікроРНК [76].

15-нуклеотидний miR-122 DNA/LNA-PS АМО міравірсен (Miravirsen, SPC3649), розроблений фірмою Santaris Pharma, планується використовувати при лікуванні гепатиту С [59]. Механізм дії міравірсену поданий на рис. 2.

Випробування першої фази (NCT00688012, NCT00979927) показали, що міравірсен чинить свою

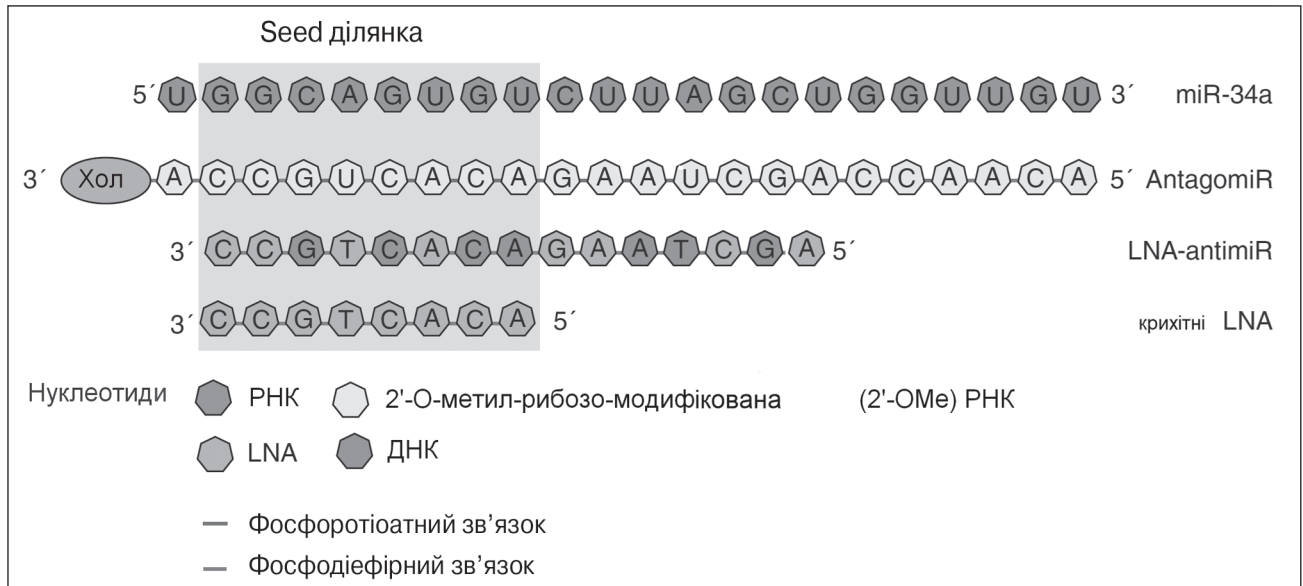


Рисунок 1. Класи АСО [15]

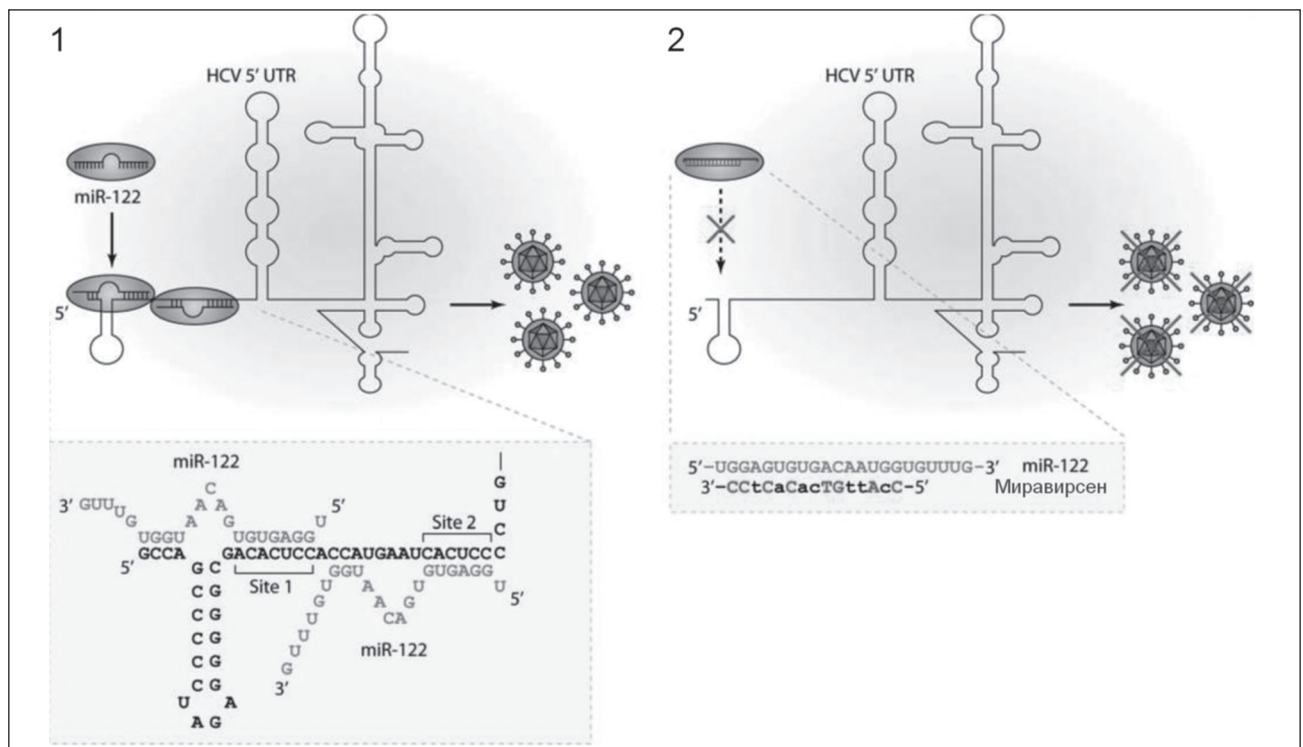


Рисунок 2. Механізм дії препарату міравірсен [78]: 1) miR-122, що експресується гепатоцитами, є важливим фактором макроорганізму для вірусу HCV, оскільки спрямовує протеїн AGO2 у ділянку 5'-UTR вірусного геному. Зв'язування комплексу Ago2-miR-122 з ділянкою 5'-UTR захищає РНК HCV від дії рибонуклеази; 2) міравірсен — це антисмисловий олігонуклеотид — anti-miR, який пов'язує та інгібує мікроРНК miR-122, тим самим протидіючи інфікуванню організму вірусом HCV

дію дозозалежним способом, але не виявляє дозозалежної токсичності [49]. Випробування другої фази (NCT01200420) продемонструвало добрий профіль безпеки, ефективності й переносимості міравірсену [42]. Вважають, що міравірсен стане препаратом вибору у хворих на хронічний гепатит С, викликаний вірусом HCV 1-го генотипу, у яких терапія пегільованими інтерферонами в поєднанні з рибавирином не дала очікуваного ефекту.

МікроРНК-пастки

Згідно із сучасними уявленнями існує кілька класів некодуєчих РНК (НКРНК), що несуть сайти зв'язування з мікроРНК, за рахунок яких вони й перешкоджають зв'язуванню мікроРНК із цільовою мРНК. Молекули НКРНК даних класів несуть численні MRE і можуть взаємодіяти одночасно з різними мікроРНК. Дані молекули за здатність секвеструвати мікроРНК отримали назву «мікроРНК-пастки» або «мікроРНК-губки» (miRNA sponges) [12].

Розрізняють природні й синтетичні мікроРНК-пастки. Природні (ендогенні) мікроРНК-пастки, також звані конкуруючими ендегенними РНК (competing endogenous RNA — ceRNA/кеРНК), наявні в людині як ендегенно транскрибовані псевдогени, довгі НКРНК і циркРНК. Транскрипти кеРНК конкурують за сайти зв'язування мікроРНК і регулюють експресію один одного в мережах взаємодій кеРНК (ceRNA networks — ceRNET). Виділяють два типи відношень між різними кеРНК і ceRNET, що визначають їх вплив на активність мікроРНК. Перший тип — прямі, конкурентні відношення, у яких дві чи більше кеРНК несуть MRE для однієї чи кількох загальних мікроРНК, другий — опосередковані відношення, у яких кеРНК не мають

спільних таргетних мікроРНК, але пов'язані між собою спільною кеРНК. Наприклад, якщо існує прямий зв'язок між кеРНК1 і кеРНК2, то зміна рівня експресії кеРНК1 впливає на рівень експресії кеРНК2, а якщо існує опосередкований зв'язок між кеРНК1 і кеРНК2 через кеРНК3, то зміна рівня експресії кеРНК1 має мінімальний вплив на рівень експресії [73]. Інформація про кеРНК подана в базі даних TargetScan (<http://www.targetscan.org/>) [70].

Синтетичні мікроРНК-пастки — це РНК-продукти генно-інженерних технологій, що мають здатність інгібувати активність мікроРНК. Вони являють собою плазмідні або вірусні вектори, які містять від 4 до 10 мікроРНК-зв'язувальних сайтів, розділених невеликими нуклеотидними спейсерами (рис. 3). Кількість сайтів зв'язування мікроРНК і довжина спейсерної ділянки є критичними факторами, що визначають функціональну активність мікроРНК-пасток [12].

Кожна синтетична пастка мікроРНК пригнічує кілька різних мікроРНК. Відмінною властивістю мікроРНК-пасток є пролонгованість їхньої дії [76]. Для підвищення ефективності дії мікроРНК-пасток були проведені різні модифікації їх молекул [44] і розроблено спеціальний генератор і тестер мікроРНК-пасток (miRNAsong, <http://www.med.muni.cz/histology/miRNAsong/>), який дозволяє випробовувати конструкції мікроРНК-пасток у 219 видів, що охоплюють 35828 мікроРНК послідовностей [13]. Зокрема, було згенеровано мікроРНК-пастки зі збільшеною кількістю сайтів зв'язування [29]; із зміненою структурою сайтів зв'язування, що характеризуються наявністю нуклеотидних «опуклостей» [30]; з розміщенням двох сайтів мікроРНК-зв'язування в одноланцюжковій ділянці петлі стебла молекули (Tough Decoys) [40]; з

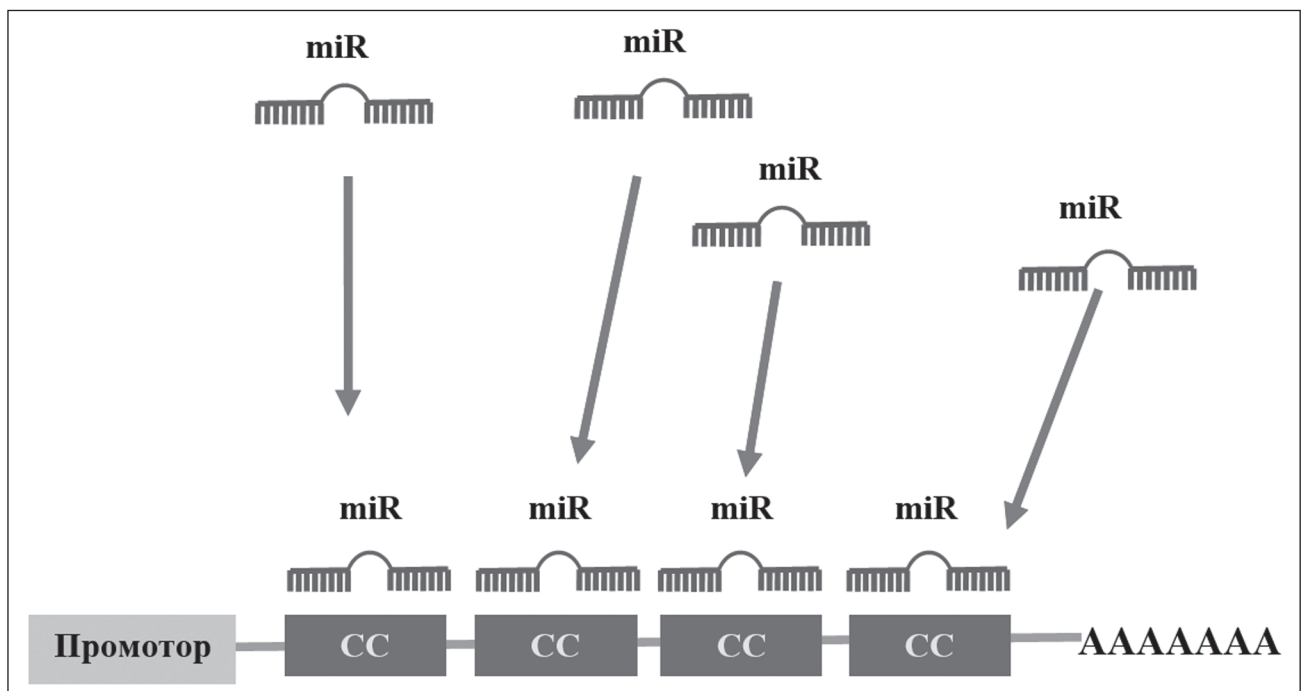


Рисунок 3. Механізм дії мікроРНК-пасток [15]

Примітка: СС — сайти зв'язування мікроРНК.

оптимізованим спейсером, що запобігає утворенню вторинної структури молекули [44]; зі вставкою анти-смыслові послідовності (20–40 нуклеотидів) таргетної мікроРНК [71].

G. Xu та співавтори [87] продемонстрували ефективність інгібування експресії miR-21 аденовірусним вектором — мікроРНК-пасткою, що містить тандем з восьми сайтів зв'язування miR-21, у клітинах HepG2 ГЦК.

Однак і до цього часу не створено лікарських засобів на основі мікроРНК-пасток, призначених для лікування захворювань гепатобіліарної системи.

Інгібуючі імітатори мікроРНК

Інгібуючі імітатори мікроРНК, або транскрипти, що маскують мікроРНК-зв'язуючий сайт мРНК-мішені (miR masking), являють собою модифіковані одноланцюгові РНК, комплементарні нуклеотидній послідовності мРНК. Інгібуючі імітатори мікроРНК синтезуються як одноланцюгові 2'-О-метилмодифіковані олігорибонуклеотиди, які мають досконалу комплементарність до мікроРНК-зв'язуючого сайту 3'-UTR білок-кодуєчої мРНК-мішені. На відміну від АМО, які безпосередньо зв'язуються з цільовою мікроРНК, імітатори мікроРНК зв'язуються з мРНК-мішенню. Маскування мікроРНК-зв'язувального сайту мРНК-мішені просторово роз'єднує мікроРНК і мРНК-мішені [56, 82]. Зокрема, W.-Y. Choi, A.J. Giraldez, A.F. Schier [24] продемонстрували, що miR-masking пригнічує активність miR-430, яка пригнічує експресію TGF- β , головного фактора розвитку фіброзу, у тому числі тканини печінки.

Пептидо-нуклеїнові кислоти

Пептидо-нуклеїнові кислоти (ПНК), відкриті в 1991 році, є аналогами нуклеїнових кислот з електронейтральним псевдопептидним кістяком [19, 37, 64]. Мономірні ланки ПНК складаються з N-(2-аміноетил) гліцинового остова й гетероциклічної (пуринової або пірамідинової) основи, які пов'язані ацетильним лінкером. Отже, ПНК — це гібрид олігонуклеотиду й пептиду [10]. ПНК, особливо у вигляді кон'югатів з клітинно-пенетруючим пептидом, мають високу ефективність зв'язування з РНК. Молекула ПНК, зв'язуючись з мікроРНК-мішенню, запобігає її взаємодії з комплексом RISC [52].

M.M. Fabani та M.J. Gait [31] синтезували кілька ПНК, що мають здатність зв'язуватися з miR-122 у клітинах ГЦК людини і первинних гепатоцитах щурів. Дані олігонуклеотидні аналоги пригнічували активність miR-122 більш ефективно, ніж стандартні 2'-О-метил-олігонуклеотиди. Автори, підкреслюючи терапевтичний потенціал антимікроРНК дії ПНК, показали, що інгібування miR-122 може бути досягнуто шляхом кон'югації антисмыслові ПНК з пептидом R6-пенетратинном, що проникає в клітину.

Однак досягнення ефективної внутрішньоклітинної концентрації немодифікованих ПНК є досить складним завданням, яке до цього часу не вирішене [64].

Малі молекулярні інгібітори специфічних мікроРНК

Малі молекулярні інгібітори специфічних мікроРНК (small molecule inhibitors to target specific miRNA — SMIR) мають переважний вплив на транскрипцію попередників мікроРНК і процес матурації мікроРНК. Інгібітори групи SMIR впливають щонайменше на три різних етапи біогенезу мікроРНК: 1) транскрипцію; 2) матурацію (DICER-асоційовані події) і 3) ефекторну взаємодію miRISC з мРНК-мішенню [55, 85].

Інгібітори miR-21

Першим ідентифікованим специфічним SMIR був діазобензол (diazobenzene), який має здатність інгібувати матурацію попередників онкоасоційованої miR-21 [38]. Надмірна генерація miR-21 спостерігається при ГЦК, раку молочної залози, підшлункової залози, яєчників, гліобластомі, колоректальному раку та багатьох інших злоякісних первинних пухлинах [22]. У клітинах HeLa під дією діазобензолу знижується експресія miR-21 та pri-miR-21 на 78 і 87 % відповідно [38]. Y. Naro та співавтори [58] відкрили новий SMIR — ариламід (aryl amide), що має здатність селективно інгібувати miR-21. Необхідно відзначити, що аміноглікозидні антибіотики, такі як канаміцин і стрептоміцин, є специфічними інгібіторами мікроРНК-21 [17, 26].

Інгібітори miR-122

D.D. Young і співавтори [89] ідентифікували кілька SMIR, що не отримали назву, селективно інгібуючих miR-122, які, на думку авторів, мають добрий терапевтичний потенціал при лікуванні вірусного гепатиту С і ГЦК.

Урсодезоксихолева кислота

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є третинною жовчною кислотою, яка утворюється в гепатоцитах і клітинах кишечника. Урсодезоксихолева кислота характеризується широким діапазоном механізму дії. УДХК надає гепатопротекторну [16, 61], протихолестатичну, літолітичну [9], протизапальну, цитопротекторну й антифібротичну [65], антиапоптолітичну, антиоксидантну дію [9, 16].

Нещодавно було встановлено, що УДХК модулює експресію деяких мікроРНК [20, 21, 43, 66, 69]. Так, R.E. Castro та співавтори [20, 21] показали, що УДХК впливає на активність генерації miR-21, miR-34a. МікроРНК miR-21 виступає як інгібітор фактора транскрипції AP-1 і рецепторів PPAR α , що визначають рівень активності запалення при неалкогольній жировій хворобі печінки [66]. МікроРНК miR-21, модулюючи експресію гена PDCD4, сприяє проліферації та регенерації гепатоцитів [88]. УДХК через індукцію експресії miR-21 посилює активність проліферації та рівень життєздатності гепатоцитів після часткової гепатектомії [20, 66]. R.E. Castro та співавтори [21] встановили, що УДХК-опосередковане підвищення експресії miR-34a зменшує експресію SIRT1, що, у свою чергу, сприяє ацетилюванню фактора транскрипції p53 і по-

силенню апоптозу клітин печінки. Урсодезоксихолева кислота спричиняє зниження експресії miR-34a, що обумовлює пригнічення апоптозу гепатоцитів при неалкогольній жировій хворобі печінки [21].

Групою вчених під керівництвом Т. Sakamoto [69] було опубліковано дані дослідження, що свідчать про вплив УДХК на експресію мікроРНК при первинному біліарному цирозі печінки. Автори показали, що терапія УДХК супроводжується індукцією генерації 35 мікроРНК і пригніченням генерації 23 мікроРНК.

За результатами власного дослідження, у дітей з функціональними розладами жовчного міхура і сфінктера Одді урсодезоксихолева кислота чинить позитивний вплив на скорочувальну функцію жовчного міхура і сприяє підвищенню рівня експресії мікроРНК-378f у сироватці крові [1, 2, 6, 7]. Нами було запропоновано гіпотезу: під дією УДХК відбувається диференціація фібробластів у гладком'язові клітини стінки жовчного міхура за рахунок підвищення рівня експресії мікроРНК-378. Результати експериментального дослідження мишей підтвердили запропоновану гіпотезу. Виявлено, що після дії УДХК відзначаються гістологічні ознаки гіперплазії лейоміоцитів і зростання ядерної активності фібробластів м'язової оболонки стінки жовчного міхура мишей. Ультраструктурні зміни гладких міоцитів м'язової стінки жовчного міхура експериментальних мишей вказуються на зміни їх скоротливої діяльності на внутрішньоклітинному рівні [3–5].

Пробіотичні бактерії

Бактерії мікробіому кишечника беруть активну участь у регуляції експресії генів макроорганізму, у тому числі генерації мікроРНК [33, 83]. Не дивно, що й пробіотичні бактерії мають здатність модулювати рівень експресії генів мікроРНК. Застосування пробіотиків супроводжується зміною експресії численних генів організму, що беруть участь у регуляції запальної відповіді, алергічних реакцій, обміну речовин та інших біологічних процесів [34, 39, 41].

Основним імуномодуючим ефектом пробіотичних препаратів є інгібування запальної реакції за рахунок пригнічення експресії прозапальних генів, що беруть участь у рекогніції патоген-асоційованих мо-

лекулярних структур, трансдукції запального сигналу, розвитку патофізіологічних ефектів [50, 63].

Показано, що бактерії *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach — Goldin (LGG) пригнічують активність експресії TLR4 і p38 MAPK за рахунок впливу на генерацію імунотропних мікроРНК: miR-146a, miR-155 [36]. Пробіотичні бактерії *Escherichia coli* Nissle 1917 сприяють протизапальній продукції miR-146a, що є компонентом петлі зворотного зв'язку TLR-опосередкованого запалення. Відомо, що експресія miR-146a індукується збудженням LPS рецептора TLR4, синтетичним агоністом тріацильованим ліпопептидом Pam3CSK4 рецептора TLR2, флагеліном рецептора TLR5. Порушення TLR активує адаптерні молекули TRAF6 та IRAK1, які збуджують фактор транскрипції NF-κB. Активація фактора NF-κB індукує експресію прозапальних генів і генерацію miR-146a, яка, у свою чергу, пригнічує експресію mPHK IRAK1 і TRAF6 [68].

Н. Zhao та співавтори [91] встановили, що призначення пробіотичних бактерій LGG мишам з експериментальним алкогольним ураженням печінки супроводжується пригніченням генерації ключового мікроРНК-компонента патогенезу даного захворювання — miR122a. Цікаво відзначити, що зниження генерації miR122a сприяло збільшенню експресії гена оклюдину в слизовій оболонці кишечника і, як наслідок, нормалізації парацелюлярної проникності.

Застосування пробіотичних бактерій має виражений вплив на генерацію мікроРНК, які регулюють продукцію цитокінів. Згідно з результатами дослідження впливу бактерій *Lactobacillus plantarum* Z01 на експресію мікроРНК курчат-бройлерів (Arbor Acres), виконаного групою вчених під керівництвом Х. Zhao [23], пробіотики викликають широкий спектр мікроРНК-асоційованих ефектів, які переважно відповідають експресії генів прозапальних цитокінів (рис. 4).

Також встановлено, що призначення мишам з експериментальним декстран-індукованим колітом бактерій *Escherichia coli* Nissle 1917 модулює активність експресії мікроРНК, що визначають продукцію деяких цитокінів. Зокрема, спостерігається інгібування продукції miR-150, miR-155, miR-223, що індукують прозапальну цитокінову відповідь [67].

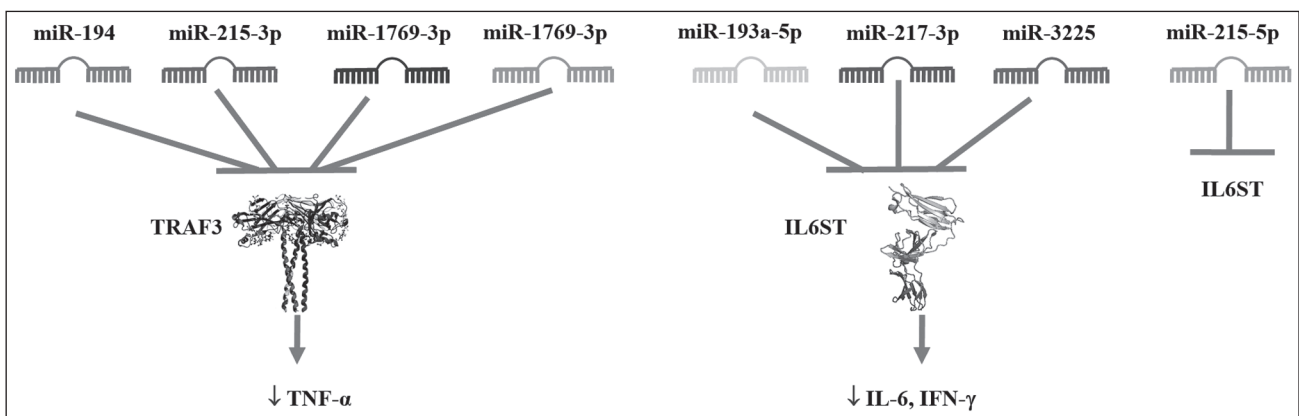


Рисунок 4. Вплив пробіотичних бактерій *Lactobacillus plantarum* Z01 на генерацію мікроРНК [23, модифікація]

Ключовою метою пробіотиків, асоційованою з їхньою протизапальною дією, вважають механізми експресії IL-10, і, ймовірно, пробіотик-асоційована активація експресії IL-10 реалізується за рахунок зміни генерації мікроРНК. А. Demont та співавтори [28] продемонстрували зміни структури мікроРНК-транскриптому людських мононуклеарних клітин периферичної крові після стимуляції різними живими й термічно обробленими пробіотиками (табл. 1). Авторами встановлено, що пробіотик-асоційовані флуктуації структури транскриптому пов'язані з підвищенням продукції IL-10 мононуклеарними клітинами. Зокрема, термічно оброблені бактерії *Lactobacillus paracasei* Nestlé Culture Collection (NCC) 2461 індукують секрецію IL-10, викликаючи підвищення концентрації в супернатанті до 4556 ± 1926 пг/мл зі значень, рівних 6,8.

МікроРНК, індуковані пробіотиками, впливають і на синтез імуноглобулінів. Так, призначення пробіотичних бактерій *Enterococcus faecium* NCIMB 10415 експериментальним поросяткам супроводжується посиленням генерації miR-423-5p і пов'язаним з ним зниженням імуноглобулінів за рахунок зниження експресії гена легкого імуноглобулінового ланцюга лямбда 1.

Прийом пробіотиків годувальницею істотно впливає на структуру мікроРНК-транскриптому грудного молока. Встановлено, що прийом поєднання LGG, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* Bb-12 і *Lactobacillus acidophilus* La-5 викликає зміну структури представництва мікроРНК у грудному молоці, зокрема, відносно зниження вмісту miR-574-3p, let-7d-3p, miR-340-5p і miR-218-5p [77]. Проведений метааналіз ефективності прийому пробіотичних засобів під час вагітності показав, що пробіотичні засоби вірогідно знижують ризик розвитку алергічних захворювань у дітей у постнатальний період [60, 62]. Можливо, що пробіотик-індукована зміна мікроРНК-транскриптому грудного молока є тим самим механізмом, завдяки якому запобігає розвитку алергічної патології в дитини. Зокрема, продемонстровано, що з розвитком atopічного дерматиту асоційовано високий рівень експресії miR-22-3p, miR-146b-5p, miR-21-5p, miR-375, let-7F-5p і низький рівень експресії miR-21-3p і miR-146b-5p [51].

Ефективність застосування пробіотичних препаратів продемонстрована при лікуванні багатьох захворювань гепатобіліарної системи (табл. 2) [18, 81].

Таблиця 1. Експресія мікроРНК у пробіотикостимульованих людських мононуклеарних клітинах [28]

Живі пробіотичні бактерії				Термічно оброблені пробіотичні бактерії			
Підвищення рівня експресії		Зниження рівня експресії		Підвищення рівня експресії		Зниження рівня експресії	
МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін	МікроРНК	Ступінь змін
1	2	3	4	5	6	7	8
miR-144-3p	53,047	miR-197-3p	-2,007	miR-30a-3p	150,942	miR-18a-5p	-2,275
miR-9-5p	50,723	miR-18a-5p	-2,057	miR-491-5p	118,263	miR-130a-3p	-2,868
miR-148a-3p	49,290	miR-30c-5p	-2,059	miR-9-5p	50,723	miR-539-5p	-3,145
miR-100-5p	34,995	miR-328-3p	-2,070	miR-27b-3p	45,557	miR-29b-3p	-4,294
miR-100-5p	34,944	miR-193a-3p	-2,109	miR-139-5p	40,176	miR-501-5p	-4,442
miR-523-3p	26,359	miR-1275	-2,370	miR-101-3p	39,009	miR-148a-3p	-4,580
miR-642a-5p	22,424	miR-148a-3p	-2,402	miR-526b-5p	37,788	miR-342-5p	-4,725
miR-652-3p	19,960	miR-31-5p	-2,508	miR-100-5p	34,995	miR-1227-3p	-5,500
miR-18a-5p	16,956	miR-95-3p	-2,586	miR-362-5p	33,864	miR-221-3p	-6,308
miR-125a-3p	14,922	miR-200b-3p	-2,712	miR-103-3p	33,566	miR-483-5p	-6,411
miR-1231-3p	14,447	miR-432	-2,752	miR-339-5p	30,687	miR-432	-6,427
miR-22-3p	12,654	miR-34a-5p	-2,993	miR-31-5p	29,653	miR-26a-5p	-6,929
miR-221-3p	10,560	miR-638	-3,004	miR-532-5p	27,195	miR-92a-3p	-6,992
miR-330-3p	10,288	miR-509-5p	-3,650	miR-523-3p	26,359	miR-518a-3p	-7,362
miR-155-5p	9,971	miR-545-3p	-3,671	miR-642a-5p	22,424	miR-27a-3p	-9,878
miR-411-5p	9,444	miR-26a-5p	-3,984	miR-652-3p	19,960	miR-505-3p	-10,100
miR-486-3p	9,171	miR-27a-3p	-6,601	miR-210-3p	19,887	miR-30c-5p	-12,811
miR-133a-3p	8,313	miR-577	-7,205	miR-423-5p	19,633	miR-3118	-18,215
miR-7028-3p	8,257	miR-1249-3p	-8,346	miR-501-3p	17,681	miR-502-5p	-18,842
let-7a-5p	7,741	miR-505-3p	-8,353	miR-148a-3p	16,478	miR-627-5p	-20,700
miR-361-5p	5,993	miR-503-3p	-8,359	miR-671-3p	15,813	miR-598-3p	-28,711

Закінчення табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8
miR-16-5p	5,895	miR-3118	-8,765	miR-132-3p	14,970	miR-130a-3p	-31,629
miR-21-5p	5,099	miR-1244	-11,042	miR-125a-3p	14,922	miR-30a-3p	-51,340
miR-526b-5p	4,475	miR-571	-11,467	miR-190a-5p	14,724		
miR-1-3p	3,997	miR-127-3p	-12,837	miR-411-5p	14,456		
miR-200b-3p	3,964	miR-539-5p	-12,892	miR-1231-3p	14,447		
miR-92a-3p	3,947	miR-769-5p	-14,478	miR-344d-3p	14,371		
miR-27b-3p	3,447	miR-29b-3p	-15,122	miR-495-3p	12,970		
miR-130a-3p	3,419	miR-34a-5p	-19,458	miR-223-3p	12,394		
miR-636	3,394	miR-598-3p	-22,429	miR-16-5p	10,291		
miR-362-5p	3,220	miR-103-3p	-25,956	miR-1275	10,049		
miR-187-3p	3,042	miR-34a-5p	-26,273	miR-100-5p	9,942		
miR-148a-3p	2,926	miR-125b-5p	-28,571	miR-574-3p	9,034		
let-7a-5p	2,896	miR-16-5p	-30,393	miR-185-5p	8,954		
miR-199a-3p	2,847	miR-130a-3p	-31,668	miR-17-5p	8,909		
miR-1290	2,740	miR-433-3p	-32,432	miR-100-5p	8,782		
miR-29b-3p	2,671	miR-485-3p	-33,203	miR-7028-3p	8,725		
miR-16-5p	2,534	miR-30a-3p	-53,414	miR-339-3p	8,424		
miR-708-5p	2,526	miR-450a-5p	-57,982	miR-29b-3p	7,484		
miR-130a-3p	2,503	miR-708-5p	-60,486	let-7a-5p	7,458		
miR-1305	2,491	miR-100-5p	-70,142	miR-125b-5p	7,105		
miR-221-3p	2,455	miR-324-5p	-75,581	miR-486-3p	6,934		
miR-132-3p	2,430	miR-138-5p	-95,606	miR-425-5p	6,715		
miR-96-5p	2,364			miR-660-5p	6,712		
miR-664-3p	2,359			miR-132-3p	6,704		
miR-210-3p	2,313			miR-192-5p	6,622		
miR-146a-5p	2,198			let-7a-5p	6,616		
miR-92a-3p	2,194			miR-708-5p	6,434		
miR-190a-5p	2,083			miR-296-5p	6,260		
miR-519a-3p	2,060			let-7a-5p	6,070		
miR-132-3p	2,060			miR-142-5p	6,034		

Висновки

Отже, аналіз даних про зміну концентрації мікроРНК у процесі розвитку захворювань гепатобіліарної системи і визначення функціональної ролі мікроРНК у регуляції клітинних процесів спільно дозволяють передбачити конкретні мікроРНК, порушення експресії яких може бути одним з факторів розвитку патологічних процесів. У сучасній науці інтенсивно вивчається потенціал використання лікарських засобів, що відновлюють вміст мікроРНК або інгібують активність мікроРНК для терапії мікроРНК-залежних станів.

Результати наукових досліджень підтвердили терапевтичний ефект урсодезоксихолевої кислоти й пробіотичних препаратів через вплив на активність генерації мікроРНК при захворюваннях гепатобіліарної системи. Дослідження медикаментозного управління

активністю продукції деяких мікроРНК за допомогою урсодезоксихолевої кислоти являє собою новітній напрям терапії захворювань гепатобіліарного тракту. Цілком імовірно, що ефективність пробіотичної терапії при лікуванні запальних та онкологічних захворювань гепатобіліарної системи значною мірою обумовлена пробіотик-асоційованими модуляціями генерації мікроРНК.

Отже, запровадження в клінічну практику лікарських засобів, що мають здатність модулювати вміст та експресію конкретних мікроРНК, безумовно, відкриє нові перспективи в лікуванні хворих із захворюваннями гепатобіліарної системи.

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

Таблиця 2. Захворювання гепатобіліарної системи та рекомендована пробіотична терапія

Захворювання	Пробіотичні бактерії	Джерело
Неалкогольна жирова хвороба печінки	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> і <i>Streptococcus thermophilus</i>	[8]
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC B3208, <i>Bifidobacterium lactis</i> DSMZ 32269, <i>Bifidobacterium bifidum</i> ATCC SD6576, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> DSMZ 21690	[32]
	VSL#3 (<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Lactobacillus paracasei</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i>)	[53]
	Лепікол (<i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus deslbrueckii</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> і <i>Bifidobacterium bifidum</i>)	[84]
	Симбіотик	[54]
Гепатоцелюлярна карцинома	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LC705 і <i>Propionibacterium freudenreichii</i> subsp. <i>Shermani</i>	[27]
	VSL#3	[90]
Первинний склерозуючий холангіт	Неефективні	[80]
Первинний біліарний холангіт	?	
Атрезія жовчних шляхів	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i>	[47]
Полікістозна хвороба печінки	Немає багатоцентрових досліджень	
Холангіокарцинома	Немає багатоцентрових досліджень	

Список літератури

- Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Ефективність застосування урсодезоксихолевої кислоти при лікуванні функціональних розладів жовчного міхура та сфінктера Oddi в дітей. *Світ медицини та біології*. 2019. 1(67). 7-11. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-7.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л. Медикаментозна модуляція активності генерації мікроРНК при функціональних розладах жовчного міхура та сфінктера Oddi в дітей. *Здоров'я дитини*. 2019. 2(14). 53-59. doi: 10.22141/2224-0551.14.2.2019.165544.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Бондаренко Н.С., Бондаренко О.О., Левих А.Е., Твердохліб І.В. Морфологічний аналіз впливу урсодезоксихолевої кислоти на м'язову оболонку стінки жовчного міхура мишей. *Морфологія*. 2020. 2(14). 7-16. doi: 10.26641/1997-9665.2020.2.7-16.
- Абатуров О.Є., Бабич В.Л., Твердохліб І.В. Ультроструктурна характеристика інтерстиційних клітин Кахаля м'язової оболонки стінки жовчного міхура при експериментальному дослідженні мишей під впливом урсодезоксихолевої кислоти. *Морфологія*. 2020. 3(14). 9-14. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.9-14.
- Абатуров О.Є., Твердохліб І.В., Бабич В.Л., Русакова О.О. Вплив холеретичної терапії на активність експресії мікроРНК-378f та м'язову оболонку стінки жовчного міхура. *Сучасна педіатрія*. 2022. 5(125). 26-34. doi: 10.15574/SP.2022.125.26.
- Abaturov A.E., Babych V.L. Influence of choleric therapy on the microRNA-4714-3p expression level in children with functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter. *Medical perspectives*. 2019. 24(4). 43-50. doi: 10.26641/2307-0404.2019.4.189196.
- Abaturov A.E., Vysochyna I.L., Babych V.L., Dosenko V.E. Regulation of microRNA expression level by choleric therapy in functional disorders of the gallbladder and Oddi's sphincter in children. *Wiadomo ci Lekarskie*. 2020. 73(1). 41-45. doi: 10.36740/WLek.202001107.
- Aller R., De Luis D.A., Izaola O. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2011 Sep. 15(9). 1090-5. PMID: 22013734.
- Alpini G., Baiocchi L., Glaser S. et al. Ursodeoxycholate and taurooursodeoxycholate inhibit cholangiocyte growth and secretion of BDL rats through activation of PKC alpha. *Hepatology*. 2002 May. 35(5). 1041-52. doi: 10.1053/jhep.2002.32712.
- Antsyrovich S.I. *Peptide Nucleic Acids: Structure, Properties, Applications, Strategies and Practice of Chemical Synthesis*. *Advances in Chemistry*. 2002. 71(1). 81-96.
- Bader A.G. miR-34 — a microRNA replacement therapy is headed to the clinic. *Front. Genet*. 2012 Jul 2. 3. 120. doi: 10.3389/fgene.2012.00120.
- Bak R.O., Mikkelsen J.G. miRNA sponges: soaking up miRNAs for regulation of gene expression. *Wiley Interdiscip Rev. RNA*. 2014 May-Jun. 5(3). 317-33. doi: 10.1002/wrna.1213.
- Barta T., Peskova L., Hampl A. miRNAsong: a web-based tool for generation and testing of miRNA sponge constructs in silico. *Sci. Rep*. 2016 Nov 18. 6. 36625. doi: 10.1038/srep36625.
- Beg M.S., Brenner A.J., Sachdev J. et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors. *Invest. New Drugs*. 2017 Apr. 35(2). 180-188. doi: 10.1007/s10637-016-0407-y.
- Bernardo B.C., Ooi J.Y., Lin R.C., McMullen J. miRNA therapeutics: a new class of drugs with potential therapeutic applications in the heart. *Future Med. Chem*. 2015. 7(13). 1771-92. doi: 10.4155/fmc.15.107.
- Bodea N., Grebeb A., Kerkciek A. et al. Ursodeoxycholic acid impairs atherogenesis and promotes plaque regression by cholesterol crystal dissolution in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2016 Sep 9. 478(1). 356-362. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.047.

17. Bose D., Jayaraj G., Suryawanshi H. et al. The tuberculosis drug streptomycin as a potential cancer therapeutic: inhibition of miR-21 function by directly targeting its precursor. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2012 Jan 23. 51(4). 1019-23. doi: 10.1002/anie.201106455.
18. Brandi G., De Lorenzo S., Candela M. et al. Microbiota, NASH, HCC and the potential role of probiotics. *Carcinogenesis.* 2017 Mar 1. 38(3). 231-240. doi: 10.1093/carcin/bgx007.
19. Brognara E., Fabbri E., Bianchi N. et al. Molecular methods for validation of the biological activity of peptide nucleic acids targeting microRNAs. *Methods Mol. Biol.* 2014. 1095. 165-76. doi: 10.1007/978-1-62703-703-7_14.
20. Castro R.E., Ferreira D.M.S., Zhang X., Borralho P.M. et al. Identification of microRNAs during rat liver regeneration after partial hepatectomy and modulation by ursodeoxycholic acid. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010 Oct. 299(4). G887-97. doi: 10.1152/ajpgi.00216.2010.
21. Castro R.E., Ferreira D.M.S., Afonso M.B., Borralho P.M. et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013 Jan. 58(1). 119-25. doi: 10.1016/j.jhep.2012.08.008.
22. Chao J., Guo Y., Li P., Chao L. Role of Kallistatin Treatment in Aging and Cancer by Modulating miR-34a and miR-21 Expression. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017. 2017. 5025610. doi: 10.1155/2017/5025610.
23. Chen Q., Tong C., Ma S. et al. Involvement of MicroRNAs in Probiotics-Induced Reduction of the Cecal Inflammation by *Salmonella Typhimurium*. *Front. Immunol.* 2017 Jun 13. 8. 704. doi: 10.3389/fimmu.2017.00704.
24. Choi W.Y., Giraldez A.J., Schier A.F. Target protectors reveal dampening and balancing of Nodal agonist and antagonist by miR-430. *Science.* 2007 Oct 12. 318(5848). 271-4. doi: 10.1126/science.1147535.
25. Daige C.L., Wiggins J.F., Priddy L. et al. Systemic delivery of a miR34a mimic as a potential therapeutic for liver cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2014 Oct. 13(10). 2352-60. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0209.
26. Davies B.P., Arenz C. A homogenous assay for micro RNA maturation. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2006 Aug 18. 45(33). 5550-2. doi: 10.1002/anie.200601332.
27. de Moreno de LeBlanc A., Matar C., Perdigon G. The application of probiotics in cancer. *Br. J. Nutr.* 2007 Oct. 98 Suppl. 1. S105-10. doi: 10.1017/S0007114507839602.
28. Demont A., Hacini-Rachinel F., Doucet-Ladevèze R. et al. Live and heat-treated probiotics differently modulate IL10 mRNA stabilization and microRNA expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016 Apr. 137(4). 1264-1267.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.033.
29. Ebert M.S., Neilson J.R., Sharp P.A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat. Methods.* 2007 Sep. 4(9). 721-6. doi: 10.1038/nmeth1079.
30. Ebert M.S., Sharp P.A. Emerging roles for natural microRNA sponges. *Curr. Biol.* 2010 Oct 12. 20(19). R858-61. doi: 10.1016/j.cub.2010.08.052.
31. Fabani M.M., Gait M.J. miR-122 targeting with LNA/2'-O-methyl oligonucleotide mixmers, peptide nucleic acids (PNA), and PNA-peptide conjugates. *RNA.* 2008 Feb. 14(2). 336-46. doi: 10.1261/rna.844108.
32. Famouri F., Shariat Z., Hashemipour M. et al. Effects of Probiotics on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Obese Children and Adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017 Mar. 64(3). 413-417. doi: 10.1097/MPG.0000000000001422.
33. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut Microbiota: An Integral Moderator in Health and Disease. *Front Microbiol.* 2018 Feb 21. 9. 151. doi: 10.3389/fmicb.2018.00151.
34. Fong F.L., Shah N.P., Kirjavainen P., El-Nezami H. Mechanism of Action of Probiotic Bacteria on Intestinal and Systemic Immunities and Antigen-Presenting Cells. *Int. Rev. Immunol.* 2016 May 3. 35(3). 179-88. doi: 10.3109/08830185.2015.1096937.
35. Gambari R., Brognara E., Spandidos D.A., Fabbri E. Targeting oncomiRNAs and mimicking tumor suppressor miRNAs: New trends in the development of miRNA therapeutic strategies in oncology. *Int. J. Oncol.* 2016 Jul. 49(1). 5-32. doi: 10.3892/ijo.2016.3503.
36. Giali L., Aumueller E., Elmadfa I., Haslberger A.G. Regulation of TLR4, p38 MAPkinase, IκB and miRNAs by inactivated strains of *Lactobacilli* in human dendritic cells. *Benef. Microbes.* 2012 Jun 1. 3(2). 91-8. doi: 10.3920/BM2011.0052.
37. Grijalvo S., Alagia A., Jorge A.F., Eritja R. Covalent Strategies for Targeting Messenger and Non-Coding RNAs: An Updated Review on siRNA, miRNA and anti-miR Conjugates. *Genes (Basel).* 2018 Feb 6. 9(2). pii: E74. doi: 10.3390/genes9020074.
38. Gumireddy K., Young D.D., Xiong X. et al. Small-molecule inhibitors of microRNA miR-21 function. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 2008. 47(39). 7482-4. doi: 10.1002/anie.200801555.
39. Hammes T.O., Leke R., Escobar T.D.C. et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG reduces hepatic fibrosis in a model of chronic liver disease in rats. *Nutr. Hosp.* 2017 Jun 5. 34(3). 702-709. doi: 10.20960/nh.626.
40. Haraguchi T., Ozaki Y., Iba H. Vectors expressing efficient RNA decoys achieve the long-term suppression of specific microRNA activity in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* 2009 Apr. 37(6). e43. doi: 10.1093/nar/gkp040.
41. Huang R., Ning H., Shen M. et al. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017 Sep 6. 7. 392. doi: 10.3389/fcimb.2017.00392.
42. Janssen H.L., Reesink H.W., Lawitz E.J. et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N. Engl. J. Med.* 2013 May 2. 368(18). 1685-94. doi: 10.1056/NEJMoa1209026.
43. Katsushima F., Takahashi A., Sakamoto N., Kanno Y., Abe K., Ohira H. Expression of micro-RNAs in peripheral blood mononuclear cells from primary biliary cirrhosis patients. *Hepatology Research.* 2014. 44(10). E189-E197. DOI: 10.1111/hepr.12198.
44. Klüiver J., Slezak-Prochazka I., Smigielska-Czepiel K. et al. Generation of miRNA sponge constructs. *Methods.* 2012 Oct. 58(2). 113-7. doi: 10.1016/j.ymeth.2012.07.019.
45. Krishnan P., Damaraju S. The Challenges and Opportunities in the Clinical Application of Noncoding RNAs: The Road Map for miRNAs and piRNAs in Cancer Diagnostics and Prognostics. *Int. J. Genomics.* 2018 Apr 30. 2018. 5848046. doi: 10.1155/2018/5848046.
46. Lennox K.A., Behlke M.A. A direct comparison of anti-microRNA oligonucleotide potency. *Pharm. Res.* 2010 Sep. 27(9). 1788-99. doi: 10.1007/s11095-010-0156-0.
47. Lien T.H., Bu L.N., Wu J.F. et al. Use of *Lactobacillus casei rhamnosus* to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015 May. 60(5). 654-8. doi: 10.1097/MPG.0000000000000676.
48. Lima J.F., Cerqueira L., Figueiredo C. et al. Anti-miRNA oligonucleotides: A comprehensive guide for design. *RNA Biol.* 2018 Mar 4. 15(3). 338-352. doi: 10.1080/15476286.2018.1445959.
49. Lindow M., Kauppinen S. Discovering the first microRNA-targeted drug. *J. Cell. Biol.* 2012 Oct 29. 199(3). 407-12. doi: 10.1083/jcb.201208082.

50. Llewellyn A., Foey A. Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events. *Nutrients*. 2017 Oct 23. 9(10). pii: E1156. doi: 10.3390/nu9101156.
51. Lu T.X., Rothenberg M.E. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2013 Jul. 132(1). 3–13. quiz 14. doi: 10.1016/j.jaci.2013.04.039.
52. Marchelli R., Corradini R., Manicardi A. et al. Gene Modulation by Peptide Nucleic Acids (PNAs) Targeting microRNAs (miRs). In: You Y., editor. *Targets in Gene Therapy*. Rijeka: InTech; 2011. p. Ch. 02.
53. Miccheli A., Capuani G., Marini F. et al. Urinary (1)H-NMR-based metabolic profiling of children with NAFLD undergoing VSL#3 treatment. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015 Jul. 39(7). 1118–25. doi: 10.1038/ijo.2015.40.
54. Mofidi F., Poustchi H., Yari Z. et al. Synbiotic supplementation in lean patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot, randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Br. J. Nutr.* 2017 Mar. 117(5). 662–668. doi: 10.1017/S0007114517000204.
55. Monroig Pdel C., Chen L., Zhang S., Calin G.A. Small molecule compounds targeting miRNAs for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015 Jan. 81. 104–16. doi: 10.1016/j.addr.2014.09.002.
56. Murakami K., Miyagishi M. Tiny masking locked nucleic acids effectively bind to mRNA and inhibit binding of microRNAs in relation to thermodynamic stability. *Biomed. Rep.* 2014 Jul. 2(4). 509–512.
57. Nakano M., Nakajima M. Current knowledge of microRNA-mediated regulation of drug metabolism in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018 May. 14(5). 493–504. doi: 10.1080/17425255.2018.1472237.
58. Naro Y., Thomas M., Stephens M.D. et al. Aryl amide small-molecule inhibitors of microRNA miR-21 function. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015 Nov 1. 25(21). 4793–4796. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.016.
59. Ottosen S., Parsley T.B., Yang L. et al. In vitro antiviral activity and preclinical and clinical resistance profile of miravirsen, a novel anti-hepatitis C virus therapeutic targeting the human factor miR-122. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015 Jan. 59(1). 599–608. doi: 10.1128/AAC.04220-14.
60. Panduru M., Panduru N.M., Sălăvăstru C.M., Tiplica G.S. Probiotics and primary prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015 Feb. 29(2). 232–42. doi: 10.1111/jdv.12496.
61. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Martinez J.A. et al. Abstract A18: Gut microbiota changes in response to treatment with ursodeoxycholic acid (UDCA). *Cancer research*. 2017. CRC16-A18. doi: 10.1158/1538-7445.
62. Pelucchi C., Chatenoud L., Turati F. et al. Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis. *Epidemiology*. 2012 May. 23(3). 402–14. doi: 10.1097/EDE.0b013e31824d5da2.
63. Plaza-Díaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A. Immune-Mediated Mechanisms of Action of Probiotics and Synbiotics in Treating Pediatric Intestinal Diseases. *Nutrients*. 2018 Jan 5. 10(1). pii: E42. doi: 10.3390/nu10010042.
64. Quijano E., Bahal R., Ricciardi A. et al. Therapeutic Peptide Nucleic Acids: Principles, Limitations, and Opportunities. *Yale J. Biol. Med.* 2017 Dec 19. 90(4). 583–598.
65. Rockey D.C. Translating an understanding of the pathogenesis of hepatic fibrosis to novel therapies. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2013 Mar. 11(3). 224–31.e1–5. doi: 10.1016/j.cgh.2013.01.005.
66. Rodrigues P.M., Afonso M.B., Simão A.L. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Cell. Death Dis.* 2017. 8(4). e2748. doi: 10.1038/cddis.2017.172.
67. Rodríguez-Nogales A., Algieri F., Garrido-Mesa J. et al. The Administration of *Escherichia coli* Nissle 1917 Ameliorates Development of DSS-Induced Colitis in Mice. *Front. Pharmacol.* 2018 May 11. 9. 468. doi: 10.3389/fphar.2018.00468.
68. Sabharwal H., Cichon C., Ölschläger T.A. et al. Interleukin-8, CXCL1, and MicroRNA miR-146a Responses to Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 and Enteropathogenic *E. coli* in Human Intestinal Epithelial T84 and Monocytic THP-1 Cells after Apical or Basolateral Infection. *Infect. Immun.* 2016 Aug 19. 84(9). 2482–92. doi: 10.1128/IAI.00402-16.
69. Sakamoto T., Morishita A., Nomura T., Tani J., Miyoshi H. et al. Identification of microRNA profiles associated with refractory primary biliary cirrhosis. *Mol. Med. Rep.* 2016 Oct. 14(4). 3350–6. doi: 10.3892/mmr.2016.5606.
70. Sarver A.L., Subramanian S. Competing endogenous RNA database. *Bioinformatics*. 2012. 8(15). 731–3. doi: 10.6026/97320630008731.
71. Sayed D., Rane S., Lypowy J. et al. MicroRNA-21 targets Sprouty2 and promotes cellular outgrowths. *Mol. Biol. Cell.* 2008 Aug. 19(8). 3272–82. doi: 10.1091/mbc.E08-02-0159.
72. Schmidt M.F. Drug target miRNAs: chances and challenges. *Trends Biotechnol.* 2014 Nov. 32(11). 578–585. doi: 10.1016/j.tibtech.2014.09.002.
73. Sen R., Ghosal S., Das S. et al. Competing endogenous RNA: the key to posttranscriptional regulation. *ScientificWorldJournal*. 2014 Feb 2. 2014. 896206. doi: 10.1155/2014/896206.
74. Shah M.Y., Ferrajoli A., Sood A.K. et al. microRNA Therapeutics in Cancer — An Emerging Concept. *EBioMedicine*. 2016 Oct. 12. 34–42. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.09.017.
75. Shan G., Li Y., Zhang J., Li W. et al. A small molecule enhances RNA interference and promotes microRNA processing. *Nat. Biotechnol.* 2008 Aug. 26(8). 933–40. doi: 10.1038/nbt.1481.
76. Simonson B., Das S. MicroRNA Therapeutics: the Next Magic Bullet? *Mini Rev. Med. Chem.* 2015. 15(6). 467–74. doi: 10.2174/1389557515666150324123208.
77. 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.
78. Titze-de-Almeida R., David C., Titze-de-Almeida S.S. The Race of 10 Synthetic RNAi-Based Drugs to the Pharmaceutical Market. *Pharm. Res.* 2017 Jul. 34(7). 1339–1363. doi: 10.1007/s11095-017-2134-2.
79. van Rooij E., Purcell A.L., Levin A.A. Developing microRNA therapeutics. *Circ. Res.* 2012 Feb 3. 110(3). 496–507. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.247916.
80. Vlegaar F.P., Monkelbaan J.F., van Erpecum K.J. Probiotics in primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008 Jul. 20(7). 688–92. doi: 10.1097/MEG.0b013e3282f5197e.
81. Wan M.L.Y., El-Nezami H. Targeting gut microbiota in hepatocellular carcinoma: probiotics as a novel therapy. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2018 Feb. 7(1). 11–20. doi: 10.21037/hbsn.2017.12.07.
82. Wang Z. The principles of MiRNA-masking antisense oligonucleotides technology. *Methods Mol. Biol.* 2011. 676. 43–9. doi: 10.1007/978-1-60761-863-8_3.
83. Williams M.R., Stedfeld R.D., Tiedje J.M., Hashsham S.A. MicroRNAs-Based Inter-Domain Communication between the Host and Members of the Gut Microbiome. *Front. Microbiol.* 2017 Sep 27. 8. 1896. doi: 10.3389/fmicb.2017.01896.
84. Wong V.W., Won G.L., Chim A.M. et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann. Hepatol.* 2013 Mar-Apr. 12(2). 256–62. PMID: 23396737.

85. Xia T., Li J., Cheng H. et al. *Small-Molecule Regulators of MicroRNAs in Biomedicine*. *Drug Dev. Res.* 2015 Nov. 76(7). 375-81. doi: 10.1002/ddr.21271.J.
86. Xiao Z., Li C.H., Chan S.L. et al. *A small-molecule modulator of the tumor-suppressor miR34a inhibits the growth of hepatocellular carcinoma*. *Cancer Res.* 2014 Nov 1. 74(21). 6236-47. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0855.
87. Xu G., Zhang Y., Wei J. et al. *MicroRNA-21 promotes hepatocellular carcinoma HepG2 cell proliferation through repression of mitogen-activated protein kinase-kinase 3*. *BMC Cancer.* 2013 Oct 10. 13. 469. doi: 10.1186/1471-2407-13-469.
88. Yang H.S., Jansen A.P., Nair R., Shibahara K., Verma A.K., Cmarik J.L., Colburn N.H. *A novel transformation suppressor, Pcd4, inhibits AP-1 transactivation but not NF-kappaB or ODC transactivation*. *Oncogene.* 2001. 20. 669-676. doi: 10.1038/sj.onc.1204137.
89. Young D.D., Connelly C.M., Grohmann C., Deiters A. *Small molecule modifiers of microRNA miR-122 function for the treatment of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma*. *J. Am. Chem. Soc.* 2010 Jun 16. 132(23). 7976-81. doi: 10.1021/ja910275u.
90. Zhang H.L., Yu L.X., Yang W. et al. *Profound impact of gut homeostasis on chemically-induced pro-tumorigenic inflammation and hepatocarcinogenesis in rats*. *J. Hepatol.* 2012 Oct. 57(4). 803-12. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.011.
91. Zhao H., Zhao C., Dong Y. et al. *Inhibition of miR122a by *Lactobacillus rhamnosus* GG culture supernatant increases intestinal occludin expression and protects mice from alcoholic liver disease*. *Toxicol. Lett.* 2015 May 5. 234(3). 194-200. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.03.002.

Отримано/Received 18.10.2023

Рецензовано/Revised 27.11.2023

Прийнято до друку/Accepted 01.12.2023 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@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.

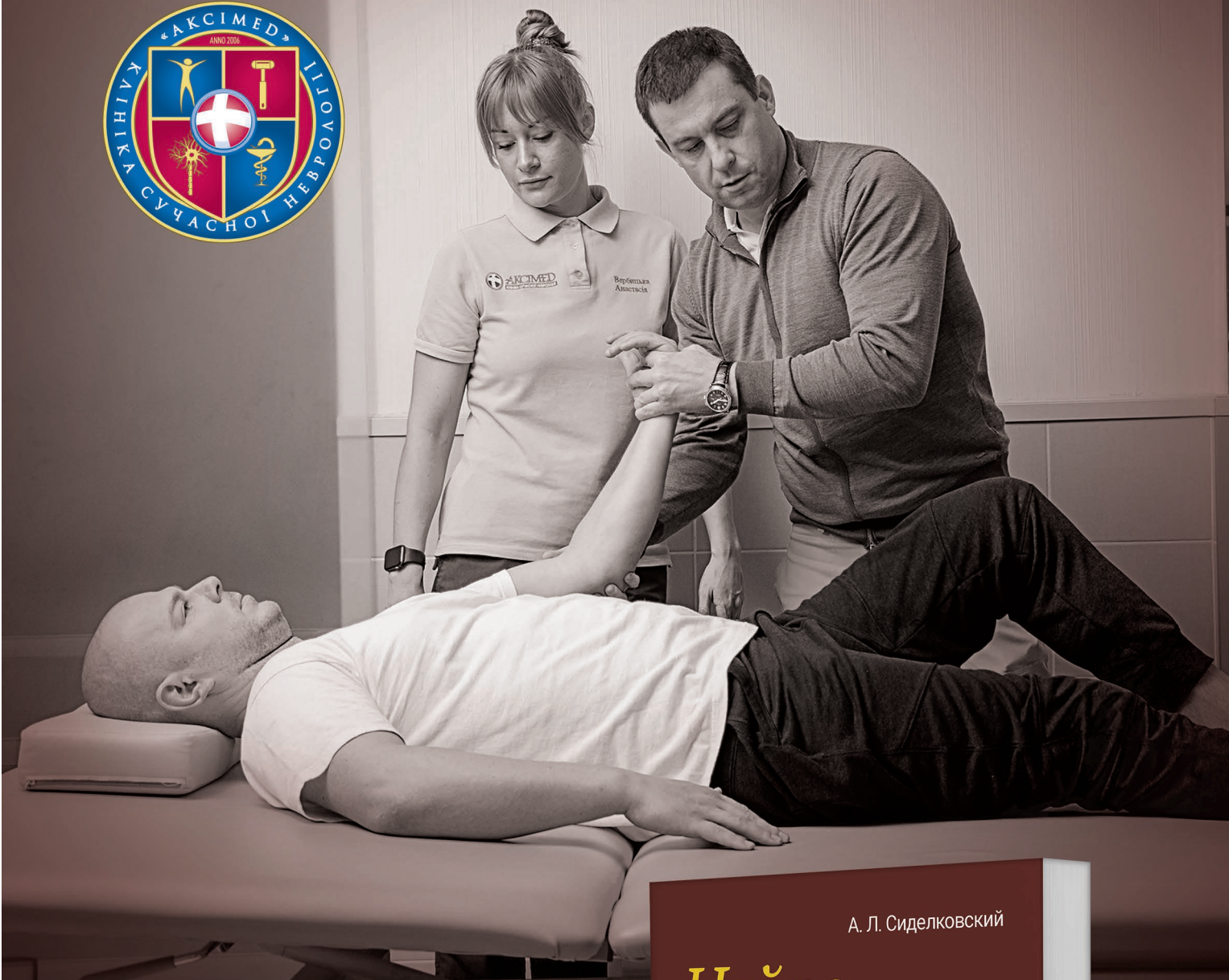
A.E. Abaturov, V.L. Babych
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Drug regulation of microRNA

Abstract. The scientific review provides the mechanisms of drug regulation of microRNA in the human body. To write the article, information was searched using Scopus, Web of Science, MEDLINE, PubMed, Google Scholar, Embase, Global Health, The Cochrane Library databases. To restore the reduced functional activity of microRNAs, replacement therapy is used, with modified synthetic analogs of endogenous microRNAs, and drugs that enhance the production of the body's own microRNAs. The authors state that numerous studies have confirmed the effectiveness of miRNA replacement therapy. It is known that there are several groups of drugs among miRNA inhibitors: anti-miRNA oligonucleotides, miRNA traps, miRNA mimics that prevent miRNA binding; peptide nucleic acids, small-molecule inhibitors. The authors suggest that the expression of drug-metabolizing enzymes is controlled by nuclear receptors and transcription factors, epigenetic regulation such as DNA methylation and histone acetylation, and post-translational modification. It is emphasized that ursodeoxycholic acid modulates

the expression of some miRNAs. It is known that probiotic bacteria can modulate the expression level of miRNA genes. The use of probiotics is accompanied by a change in the expression of numerous genes of the body involved in the regulation of the inflammatory response, allergic reactions, metabolism and other biological processes. Thus, modern science is intensively studying the potential of using drugs that restore miRNA content or inhibit miRNA activity for the therapy of miRNA-dependent conditions. The results of scientific research confirmed the therapeutic effect of ursodeoxycholic acid and probiotic preparations due to the effect on the activity of miRNA generation in hepatobiliary diseases. Therefore, the introduction into clinical practice of drugs that can modulate the content and expression of specific miRNAs will certainly open new perspectives in the treatment of patients with hepatobiliary diseases. **Keywords:** microRNA; miRNA; miR; miR mimics; anti-miRNA oligonucleotides; miRNA sponges; miR masking; ursodeoxycholic acid; probiotic preparations; hepatobiliary system; review

Для нотаток



А. Л. Сиделковский

Нейро реабілітація



Основи теорії
і практики

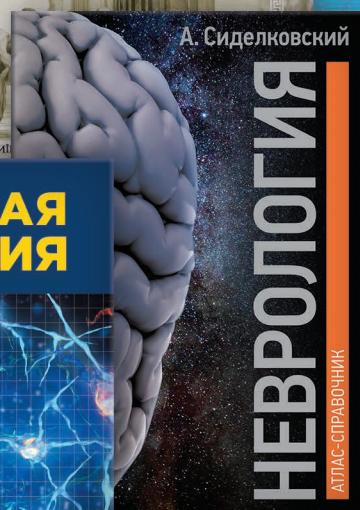
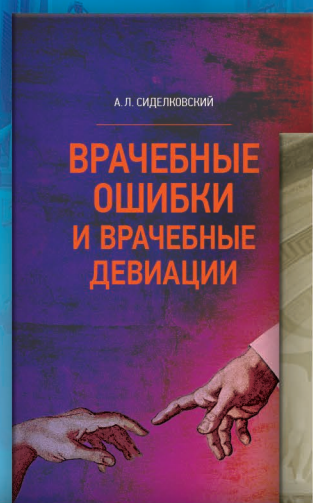
*Вже
у продажі!*

AKSIMED.UA • 044 390 00 55



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ