

**Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця**

**Ministry of Health of Ukraine
Bogomolets National Medical University**



**НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ВИДАННЯ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-МЕДИЧНИЙ
МОЛОДІЖНИЙ ЖУРНАЛ**

**THEORETICAL AND PRACTICAL EDITION
UKRAINIAN SCIENTIFIC MEDICAL
YOUTH JOURNAL**

№3 (157) 2025

**Засновник:**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Періодичність виходу 4 рази на рік.

Журнал внесено до переліку фахових видань.

Галузі наук: медичні, фармацевтичні.
(наказ МОН України 09.03.2016 №241)

Видання індексується
в Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Реєстраційне свідоцтво КВ № 17028-5798ПР.
Рекомендовано Вченом Радою НМУ
імені О. О. Богомольця
(протокол №5 від 25.09.2025 р.)

Усі права стосовно опублікованих статей
залишено за редакцією.
Відповідальність за добір та викладення фактів
у статтях несуть автори,
а за зміст рекламних матеріалів – рекламодавці.
Передрук можливий за згоди редакції
та з посиланням на джерело.

До друку приймаються наукові матеріали,
які відповідають вимогам до публікації
в даному виданні.

Адреса для кореспонденції:

Редакція Українського науково-медичного
молодіжного журналу,
науковий відділ НМУ,

бул. Т.Шевченка, 13, м.Київ, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця

www.nmuofficial.com

ISSN 2786-6661 eISSN 2786-667X

UDC: 378.6:61:001.891](477.411)(050)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**Голова редакційної колегії:**

Юрій Кучин

Головний редактор:

Сергій Земськов

Заступник головного редактора:

Павло Чернишов

Відповідальний секретар:

Анастасія Гринзовська

Редактор по науковій етиці:

Любов Петелицька

Редактор статистичних даних:

Віталій Гурьянов

Редактор контенту для соціальних мереж:

Анатолій Гринзовський

Літературний редактор:

Людмила Наумова,
Ярослава Демиденко

Секційні редактори:**Стоматологія**

Ірина Логвиненко

Медицина

Володимир Мельник

Фармація, промислова фармація

Ірина Ніженковська

Педіатрія

Олександр Волосовець

Громадське здоров'я

Анна Благая

РЕДАКЦІЙНА РАДА**Члени редакційної колегії:**

Андрій Копчак, Владислав Маланчук, Денис Варивончик, Євгенія Бурлака, Жанна Полова, Ірина Журавель, Леся Беш, Микола Хайтович, Назарій Кобиляк, Олег Міщенко, Олег Яременко, Сергій Гичка, Сергій Омельчук, Юрій Захаращ, Antonios Billis (Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Diana Karpman (Sweden), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapshyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Jacek Szepietowski (Wrocław, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Jutta Lindert (Germany), Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Maiia Aliusef (Latvia), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Oksana Goroshechuk (Poland), Piotr Donizy (Wrocław, Poland), Roman Hossein Khonsari (Paris), Ryszard Kurzawa (Rabka-Zdroj, Poland), Sam Salek (Hatfield, UK), Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Tomasz Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany), Vladislav Buryk (Latvia)



Founder:
Bogomolets National Medical University
Ministry of Health of Ukraine

Publication frequency – 4 times a year.

The Journal is included in the list of professional publications in Medical and pharmaceutical Sciences
(order MES Ukraine 09.03.2016 № 241)

Journal's indexing:
Google Scholar, Index Copernicus,
WorldCat OCLC

Registration Certificate KB № 17028-5798ПР.
Recommended by the Academic Council
of the Bogomolets National Medical University, Kyiv
(protocol №5 of 25.09.2025)

All rights concerning published articles are reserved
to the editorial board.

Responsibility for selection and presentation
of the facts in the articles is held by authors,
and of the content of advertising material –
by advertisers.

Reprint is possible with consent
of the editorial board and reference.

Research materials accepted
for publishing must meet
the publication requirements of this edition.

Correspondence address:
Editorial board of the Ukrainian Scientific
Medical Youth Journal Research Department
of NMU,

13, T. Shevchenka blvd. Kyiv, 01601

<http://mmj.nmuofficial.com>

E-mail: usmyj@ukr.net

Bogomolets
National Medical University

www.nmuofficial.com

ISSN 2786-6661 eISSN 2786-667X

EXECUTIVE BOARD

Chairman Of The Editorial Board:	Iurii Kuchyn
Editor in Chief:	Sergii Zemskov
Deputy Editor-in-Chief:	Pavel Chernyshov
Executive Secretary:	Anastasiia Hrynzovska
Editor on scientific ethics:	Liubov Petelytska
Statistical Editor:	Vitaliy Gurianov
Social Media Editor:	Anatolii Hrynzovskiy
Language Editor:	Liudmyla Naumova, Yaroslava Demydenko
Associate Editors:	
Stomatology	Iryna Logvynenko
Medicine	Volodymyr Melnyk
Pharmacy, Industrial Pharmacy	Iryna Nizhenkovska
Pediatrics	Oleksandr Volosovets
Public Health	Anna Blagaia

EDITORIAL BOARD

Members of the Editorial Board:

Antonios Billis (Greece), Andreas Neff (Marburg, Germany), Andrew Yule Finlay (Cardiff, UK), Andrey Kopchak, Anthony Graeme Perks (Nottingham, United Kingdom), Branka Marinović (Zagreb, Croatia), Denis Varyvonychuk, Diana Karpman (Sweden), Francesca Sampogna (Rome, Italy), Francoise Poot (Brussels, Belgium), George-Sorin Tiplica (Bucharest, Romania), Hryhoriy Lapsyn (Lubeck, Germany), Irina Nakashidze (Batumi, Georgia), Ievgeniia Burlaka, Iryna Zhuravel, Jacek Szepietowski (Wroclaw, Poland), John Quinn (Prague, Czech Republic), Jutta Lindert (Germany), Lesya Besh, Lidia Rudnicka (Warsaw, Poland), Lucia Thomas-Aragones (Zaragoza, Spain), Maiia Aliusef (Latvia), Miloš Nikolić (Belgrade, Serbia), Nazariy Kobyliak, Oleg Mishchenko, Oleg Yaremenko, Oksana Goroshchuk (Poland), Piotr Donizy (Wroclaw, Poland), Roman Hossein Khonsari (Paris), Ryszard Kurzawa (Rabka-ZdrojPoland), Sam Salek (Hatfield, UK), Sergiy Omelchuk, Serhii Gychka, Servando Eugenio Marron (Zaragoza, Spain), Tomasz Bochenek (Poland), Ulrich Friedrich Wellner (Lubeck, Germany), Vladislav Buryk (Latvia), Vladyslav Malanchuk, Yuriy Zakharash, Zhanna Polova.

ЗМІСТ/CONTENTS

Сторінки/Pages

MEDICINE / МЕДИЦИНА

Assessment of functional impairment in patients with chronic non-specific low back pain depending on the dominant type of pain

Mykola Kondratuk, Mariia Ovdii

Оцінка порушення функціонування пацієнтів з хронічним неспецифічним болем у попереку залежно від домінуючого типу болю

Микола Кондратюк, Марія Овдії

8

Characterization of anxiety level as a prognostic criterion for evaluating clinical outcomes of sleeve gastrectomy

Iryna Pliuta

Характеристика рівня тривожності як прогностичного критерія оцінки клінічних результатів рукавної резекції шлунка

Ірина Плюта

17

Drug-Induced Sleep Endoscopy as an Effective Diagnostic Tool for Obstructive Sleep Apnea

Dmytro Zin, Tetiana Shydlovska

Медикаментозно-індукована сліп-ендоскопія як ефективний інструмент діагностики обструктивного апноє сну

Дмитро Зінь, Тетяна Шидловська

25

European and Ukrainian Requirements for the Registration of Biofungicides:

Regulatory Differences and Pathways to Harmonization

Oleksandr Hrynzovskiy, Anastasiia Hrynzovska, Olena Vavrinevych

Європейські та українські вимоги до реєстрації біофунгіцидів: регуляторні відмінності та шляхи гармонізації

Олександр Гринзовський, Анастасія Гринзовська, Руслан Коваль, Олена Вавріневич

32

Features of cognitive impairments in different mechanisms of mild traumatic brain injury: a literature review

Kateryna Sarazhyna

Особливості когнітивних порушень при різних механізмах легкої закритої черепно-мозкової травми: огляд літератури

Катерина Саражина

40

Immunohistochemical Study: theoretical background and practical implementation

Nataliia Nevmerzhitska, Nataliia Rytikova

Імунохістокімічне дослідження: теоретичне підґрунтя і практична реалізація

Наталія Невмержицька, Наталія Ритікова

48

Infectious Mononucleosis in Adults: Some Clinical and Epidemiological Features of Infectious Mononucleosis

Natalia Dziubenko

**Інфекційний мононуклеоз у дорослих:
деякі клініко-епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу**

Дзюбенко Наталія

58

Laboratory Markers of Chronic and Acute Stress: Diagnostic Value and Clinical Implications (Part 1: Pathophysiology of Acute and Chronic Stress in the Context of Its Influence on Cardiovascular System)

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko, Yevheniia Bushman

**Лабораторні маркери хронічного та гострого стресу:
діагностична цінність та клінічні наслідки (Частина 1: Патофізіологія гострого та хронічного стресу в контексті його впливу на серцево-судинну систему)**

Анастасія Шкварок-Лісовенко, Євгенія Бушман

64

Revolutionizing Cancer Care: The Role of Artificial Intelligence in Diagnosis, Prognosis, and Personalized Medicine

Artem Kharchenko, Alina Balabai

Революція в лікуванні раку: роль штучного інтелекту в діагностиці, прогнозуванні та персоналізованій медицині

Артем Харченко, Аліна Балабай

72

The Impact of Transferred COVID-9 on Sinonasal Symptoms in Patients with Chronic Polyposis Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease

Ivan Moldovanov, Diana Zabolotna

Вплив перенесеного COVID-19 на синоназальну симптоматику у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом та аспірин асоційованим респіраторним захворюванням

Іван Молдованов, Діана Заболотна

82

The use of complex radionuclide methods in the detection of metastatic lesions of the skeleton and liver in kidney cancer

Yehor Lazar, Danylo Yevdoshenko, Anastasiia Mazur, Olena Mironova, Hanna Romanenko, Anatoly Makarenko

Значущість комплексного радіонуклідного дослідження в виявленні метастатичного ураження скелету і печінки при нирковоклітинному раку нирки

Єгор Лазар, Данило Євдошенко, Анастасія Мазур, Олена Миронова, Ганна Романенко, Анатолій Макаренко

89

PEDIATRICS /ПЕДІАТРІЯ

A rare case of alveolar-capillary dysplasia in a newborn: pathomorphological aspect

Maiia Melnyk, Kateryna Pedorenko, Olena Kovalchuk

**Рідкісний випадок альвеолярно-капілярної дисплазії у новонародженого:
патоморфологічний аспект**

Майя Мельник, Катерина Педоренко, Олена Ковальчук

103

**Clinical and symptomatological particularities in pediatric patients diagnosed
with chronic hypertrophic rhinitis**

Клінічні та симптоматологічні особливості у дітей з хронічним гіпертрофічним ринітом

Daniel Fucuľa, Mihail Maniuc, Lucia Danilov, Polina Ababii

111

**Diabetic Nephropathy in Children with Type 1 Diabetes:
Clinical and Molecular Triggers of Development**

Ihor Kovalchuk, Ievgeniia Burlaka

**Діабетична нефропатія у дітей із цукровим діабетом 1 типу:
клінічні та молекулярні тригери розвитку**

Ігор Ковальчук, Євгенія Бурлака

120

**Evaluation of the effectiveness of antimicrobial stewardship interventions in paediatric
patients with community-acquired pneumonia: impact on the length of hospital stay**

Vladyslav Rafalskyi, Mykola Khaitovych

**Оцінка ефективності комплексу втручань з адміністрування антимікробних препаратів
у педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією:
вплив на тривалість стаціонарного лікування**

Владислав Рафальський, Микола Хайтович

131

Late preterm infants: modern trends and challenges

Alice Srivastava, Tetiana Shevtsova

Пізні передчасно народжені діти: сучасні тенденції та виклики

Еліс Срівастава, Тетяна Шевцова

137

**PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ**

**Diagnostic characteristics of fruits of some species of the Apiaceae family used in pharmacy:
a comparative analysis**

*Dobrovolska Yulia, Karpuk Uliana, Makhynia Larysa, Dvirna Tetiana, Minarchenko Valentina,
Cholak Irina, Kovalska Nadiya, Pidchenko Vitaliy*

**Діагностична характеристика плодів деяких видів родини Apiaceae,
що використовуються у фармації: порівняльний аналіз**

*Добровольська Юлія, Карпюк Уляна, Махиня Лариса, Двірна Тетяна,
Мінарченко Валентина, Чолак Ірина, Ковальська Надія, Підченко Віталій*

144

**Pharmacist's readiness to manage risks of drug-related problems associated
with escitalopram therapy (according to survey data)**

Oleksandra Chertkova, Kateryna Hoshtynar

Готовність фармацевта здійснювати менеджмент ризиків ліко-пов'язаних проблем при застосуванні есциталопраму (за даними анкетування)

Олександра Черткова, Катерина Гоштинар

155

Production of enzymes by biotechnological methods: A review

Dub Anastasiia, Plaskonis Iuliia, Barna Oksana, Kozyr Halyna, Stechyshyn Iryna, Vasenda Mariana

Виробництво ферментів біотехнологічними методами: огляд

Дуб Анастасія, Плаконіс Юлія, Барна Оксана, Козир Галина, Стечишин Ірина, Васенда Мар'яна

161

MEDICAL PSYCHOLOGY / МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

Emotional, intellectual, and communicative characteristics of myopic patients with different levels of anxiety/depression

Volodymyr Drozdov

Емоційні, інтелектуальні та комунікативні особливості хворих на міопію з різним рівнем тривоги/депресії

Володимир Дроздов

168

Psychological and Pedagogical Factors Affecting the Preparation of Medical Students for the Unified State Qualification Exam: The Integrated "Krok" Test

Daria Demianchuk, Tetiana Yanchuk, Alla Zhuk

Психолого-педагогічні чинники, які впливають на підготовку студентів-медиків до єдиного державного кваліфікаційного іспиту: інтегрованого тестового іспиту «Крок»

Дар'я Дем'янчук, Тетяна Янчук, Алла Жук

176

MEDICINE / МЕДИЦИНА

UDC: 616.8-009.7:616.741:616.833.5]-036.86-07:615.8**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.8-16](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.8-16)**

Received: June 10, 2025

Accepted: September 09, 2025

Assessment of functional impairment in patients with chronic non-specific low back pain depending on the dominant type of pain**Mykola Kondratiuk, Mariia Ovdii**

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Mariia Ovdii

Email: Rehability13@gmail.com

Abstract: Chronic non-specific low back pain is a musculoskeletal disorder that has a significant tendency to spread among working-age people throughout their lives worldwide. Lower back pain is the leading cause of disability worldwide among people of working age and is a significant social and economic burden on the healthcare system. In patients with chronic low back pain, assessment of functional impairment is of important clinical significance, as it allows for evaluation of the complexity of the course, the effectiveness of treatment, and the prognosis for the disease. To assess the degree of functional impairment in patients with chronic non-specific low back pain depending on the dominant type of pain. A retrospective single-center pilot study was conducted and included patients with chronic non-specific low back pain who underwent rehabilitation in the rehabilitation department of the Bogomolets National Medical University. All participants were divided into three groups depending on the dominant type of pain: with a predominance of nociceptive pain, with a predominance of neuropathic pain, and with a predominance of nociceptive pain. The subjects underwent an assessment of socio-demographic and anthropometric indicators, pain status, and functional impairment using the Oswestry Disability Index (ODI) questionnaire, and subjective assessment of stress level (PSS-10). Among 102 subjects with chronic non-specific low back pain, 63% were women and 37% were men of working age, with a mean age of 39.0 ± 12.3 and 40.4 ± 10.5 years, respectively. Among the subjects, nociceptive pain was dominant in 53.9% (CI 44.1-63.6%), nociceptive pain was present in 22.5% (CI 14.9-31.2%), 15.7% (CI 9.2-23.4%) had neuropathic pain, and in 7.8% (CI 3.4-13.9%) of the subjects, the dominant type of pain could not be determined. In the group of patients with a dominant nociceptive type of pain, the ODI dysfunction index was $27.2 \pm 14.0\%$, which corresponds to moderate dysfunction. In the group with a dominant neuropathic type of pain, this indicator was $22.0 \pm 12.1\%$, which also indicates moderate impairment. Among patients with nociceptive type of pain, the ODI indicator corresponded to minimal impairment, $13.6 \pm 10.7\%$, the difference was significant compared to the group of patients with dominant nociceptive and neuropathic pain, respectively ($p < 0.001$, $p = 0.009$). Most patients with chronic non-specific low back pain with a dominant nociceptive type of pain have moderate functional impairment. In this group of patients, low back pain most significantly limits functioning during sitting, standing, social and sexual life, and traveling. Most patients with nociceptive and neuropathic type of pain have minimal functional impairment.

Key words: [Low Back Pain](#); [Persons With Disabilities](#); [Chronic Pain](#); [Disability Evaluation](#); [Pain Management](#).

Introduction

Pain is a complex and multifaceted sensation of discomfort that is an important protective mechanism for the human body. The International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. Pain is always a personal experience that is influenced to varying degrees by biological, psychological, and social factors and their interaction with each other [1]. Low back pain is the most common clinical form of musculoskeletal pain. According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of this problem in 2020 reached 619 million people worldwide; the number of cases is projected to increase to 843 million by 2050 [2]. Most cases of lower back pain, 80-90%, are non-specific pain that is not associated with specific diseases and occurs against a background of degenerative changes in the structures of the spine. Chronic non-specific low back pain (CNSLBP) lasts more than three months and is a multifactorial disease that develops as a result of the interaction of biological, psychological, and social factors [3]. The biological sensation of pain in the lower back can be maintained by various mechanisms that underlie the types of pain. Nociceptive pain is maintained by actual or potential damage to non-nervous tissue and is caused by the activation of nociceptors, neuropathic pain is caused by damage or disease of the somatosensory nervous system, and nociceptive pain occurs due to altered nociception [4]. It is known that low back pain is the leading cause of disability worldwide among people of working age and is a significant social and economic burden on the healthcare system [5].

According to the UK National Health Service, the socioeconomic burden associated with lower back pain is nearly £5 billion per year. In the US, the cost of treating lower back and neck pain was \$134 billion in 2016 [6]. Studies have found that the ability to perform everyday activities tends to be limited in 30-50% of people with chronic pain, with most individuals experiencing limitations in walking, performing household tasks, and participating in social activities. Factors such as female gender, older age, depressive mood, and certain psychosocial factors associated with less

social support have been linked to functional impairment and higher disability rates in people with chronic pain [7]. In patients with chronic low back pain, assessment of functional impairment is of important clinical significance, as it allows for evaluation of the complexity of the course, the effectiveness of treatment, and the prognosis for the disease. It has been established that identifying factors that contribute to functional impairment and the development of disability in patients with chronic low back pain is crucial for the development of effective interventions. Multidisciplinary strategies for the treatment of chronic lower back pain help reduce disability and improve quality of life [8]. One effective tool for assessing functional impairment in patients with chronic low back pain is the Oswestry Disability Index (ODI), which assesses the extent to which low back pain limits a person's daily activities [9]. This questionnaire shows a strong correlation with the WHO Disability Assessment Scale (WHODAS 2.0), especially in the area of physical functioning, indicating that both instruments can be used as complementary tools for comprehensive disability assessment in patients with chronic low back pain [10]. This questionnaire also correlates with the Roland-Morris questionnaire and the visual analog pain scale, confirming its validity as an indicator of functional status and pain intensity [11]. There are no data in the literature on the assessment of the severity of functional impairment in patients with chronic low back pain depending on the dominant type of pain. Thus, the study data are of scientific and clinical interest and will allow optimizing the management of chronic low back pain, taking into account the mechanisms of pain formation.

Aim

To assess the degree of functional impairment in patients with chronic non-specific low back pain depending on the dominant type of pain.

Materials and methods

A retrospective single-center pilot study was conducted and included patients with CNSLBP who underwent rehabilitation in the rehabilitation department of the Bogomolets National Medical University. Patients were included in the study only with their voluntary informed consent, and

the subjects were informed about the purpose of the study. The study was conducted as part of the research work of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine of the Bogomolets National Medical University (NMU), 2024-2026. "Comprehensive physical therapy for patients with diseases and injuries of the musculoskeletal system and nervous system," State registration number: 0124U000230. All participants underwent an assessment of socio-demographic and anthropometric parameters, evaluation of pain status, and subjective assessment of stress level. To determine the dominant type of pain, the criteria for pain phenotyping in patients with chronic low back pain were used [12]. A detailed collection of complaints and medical history revealed signs of a dominant type of pain. Patients with a dominant nociceptive type of pain were characterized by the following signs: deep, dull, aching, shooting pain, clear localization of pain, without irradiation. Patients with a dominant neuropathic type of pain were characterized by the following symptoms: burning, shooting, electric shock-like pain, tingling, numbness, and pain radiating along dermatomes. Patients with a dominant nociplastic type of pain were characterized by the following signs: pain without clear localization, pain irradiation not associated with dermatomes, signs of distress, anxiety, depression, fatigue, and sleep disturbances, increased sensitivity to touch in the area of pain. To assess the degree of functional impairment in patients with CNSLBP, the Oswestry Disability Index (ODI) questionnaire was used, which has undergone cross-cultural adaptation and validation in Ukraine. The questionnaire consists of 10 questions covering the following areas: pain intensity, self-care, lifting objects, walking, sitting, standing, sleeping, sexual life, social life, and travel. Each question has 6 answer options ranging from 0 to 5, where 0 means no limitations in functioning due to lower back pain and 5 means severe limitations in functioning due to lower back pain. If all 10 questions are answered, the total score is calculated as follows: the sum of the scores obtained is divided by 50 and multiplied by 100%. A result of 0% to 20% indicates minimal impairment, and the patient

can perform most daily activities. A result of 21% to 40% indicates moderate functional impairment, difficulty sitting, standing, and walking. There are limitations in social life and travel, and the patient may be unable to work. A result of 41% to 60% indicates severe impairment, with pain remaining the main problem and significantly affecting daily life. A result of 61% to 80% indicates very severe limitations, with lower back pain affecting all aspects of the patient's life. A result of 81% to 100% means that patients are bedridden [13]. To assess the subjective level of stress, the PSS-10 (Perceived Stress Scale) self-report questionnaire was used. This instrument consists of 10 items aimed at identifying how various life situations affect emotional state and individual perception of stress. The questions of the scale refer to the respondent's feelings and thoughts over the past month. The total score is interpreted as follows: 0-13 points – low stress level, 14-26 points – moderate stress level, 27-40 points – high stress level [14]. Statistical methods. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of the distribution. Descriptive statistics were presented as the mean (μ) and standard deviation (σ), and the 95% confidence interval (CI) for qualitative variables was calculated using Fisher's angular transformation method. To compare two groups, the Student's t-test and Wilcoxon's W-criterion were used; to compare more than two groups, analysis of variance (ANOVA) with post-hoc tests was used. -hoc Tukey test, Kruskal-Wallis criterion with post-hoc Dunn test (with Bonferroni correction), and Pearson's χ^2 . Spearman's criterion (r) was calculated to assess the correlation. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The study included 102 patients with CNSLBP who underwent outpatient rehabilitation. Among individuals with chronic low back pain, 63% were women and 37% were men of working age, with a mean age of 37.7 ± 13.9 years. According to the assessment of the dominant type of pain, it was found that the nociceptive type of pain prevailed in the majority of the study participants (53.9%, CI 44.1-63.6%). The dominant nociplastic type of pain was observed in 22.5% (CI 14.9-31.2%),

and neuropathic pain was observed in 15.7% (CI 9.2-23.4%). Only in 7.8% (CI 3.4-13.9%) of the subjects, it was not possible to determine the dominant type of pain. The average pain intensity score on the VAS was 5.5 ± 1.5 in the group with dominant nociceptive pain, 4.7 ± 1.2 in the group with dominant neuropathic pain, and 5.6 ± 1.6 in the group with dominant neuropathic pain.

Assessment of social indicators showed that most of the subjects had higher education (78%), an average income (68%), and were married (56%). Anthropometric data showed that most people with chronic low back pain were overweight, with an average BMI of 25.4 ± 4.7 kg/m². It should be noted that, according to the survey results, in the category of patients with a dominant nociceptive type of pain, the stress level (PSS-10) was 24.3 ± 5.0 (CI 22.1-26.5). In the category of patients with a nociceptive type of pain, this indicator was 18 ± 6.2 (CI 16.4-19.7), and in the category of patients with a dominant neuropathic type of pain, it was 15.3 ± 6.3 (CI 11.9-18.7). It was established that the stress level differed significantly between the groups ($p < 0.001$), with a clear difference found between the nociceptive/nociceptive and nociceptive/neuropathic pain groups, respectively ($p < 0.001$), while no statistically significant difference was found between the nociceptive and neuropathic pain groups ($p = 0.130$). The obtained data indicate that an elevated stress level is a characteristic feature of patients with nociceptive pain, confirming the role of psycho-emotional factors in the development of this pain phenotype. The group of patients with a dominant nociceptive type of pain had the lowest level of physical activity, only 26.1% of the subjects having sufficient physical activity, which meets the WHO requirements [15]. A similar trend was observed among patients with a dominant nociceptive and neuropathic pain type, with sufficient physical activity observed in 36.4% and 37.5% of individuals, respectively. In the group of patients with a dominant nociceptive type of pain, the ODI functional impairment index was $27.2 \pm 14.0\%$ (CI 21.2-33.3) which corresponds to moderate dysfunction. In the group with a dominant neuropathic type of pain, this indicator was $22 \pm 12.1\%$ (CI 15.6-28.4),

which also indicates moderate impairment. Among patients with nociceptive type of pain, the ODI indicator corresponded to minimal impairment, $13.6 \pm 10.7\%$ (CI 10.8-16.5), the difference in values was significant compared to the group of patients with dominant nociceptive and neuropathic pain, respectively ($p < 0.001$, $p = 0.009$). The distribution of patients into groups depending on the degree of functional impairment is shown in figure 1.

Among patients with a dominant nociceptive type of pain, 57% had moderate functional impairment, while among those with nociceptive and neuropathic types of pain, 80% and 50% had

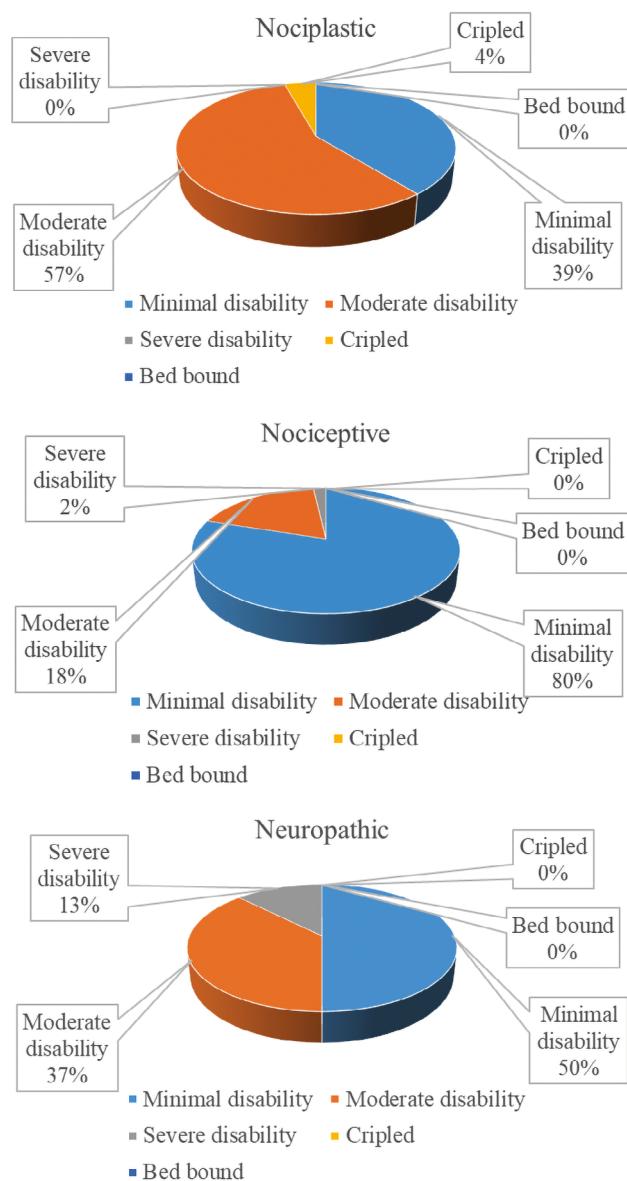


Fig. 1. The distribution of patients into groups depending on the degree of functional impairment

minimal functional impairment, respectively. However, it was found that among patients with neuropathic pain, 13% had severe functional impairments. A detailed analysis of the ODI questionnaire sections in patients with chronic low back pain revealed a number of interesting differences between the groups depending on the dominant type of pain, tab. 1.

Self-care impairment due to low back pain was more common in patients with a dominant nociceptive type of pain, which was statistically significant compared to patients with a nociceptive type of pain ($p=0.007$). Limitations in lifting objects due to low back pain showed a similar trend among individuals with a dominant nociceptive and neuropathic types of pain and were statistically significant compared to individuals with a dominant nociceptive type of pain ($p=0.002$, $p=0.001$, respectively). Restrictions during walking were more pronounced in the group with a dominant neuropathic type of pain and had a significant difference from the group with a nociceptive type of pain ($p=0.042$). The indicator of limitations during sitting and standing due to lower back pain was more pronounced among individuals with nociceptive pain, with a significant difference compared to individuals with nociceptive pain ($p=0.001$, $p=0.013$), respectively.

Patients with nociceptive pain experienced significant limitations in their sexual life due to lower back pain; the difference between the

nociceptive and neuropathic pain groups was significant ($p<0.001$, $p=0.052$, respectively). Low back pain significantly limits the social life and traveling of patients with nociceptive pain; the difference compared to the nociceptive and neuropathic pain groups were significant ($p=0.003$, $p=0.039$; $p<0.001$, $p=0.030$, respectively). Low back pain caused greater sleep limitations in patients with nociceptive pain, but a statistically significant difference was observed only in the nociceptive pain group ($p=0.016$).

Discussion. Chronic low back pain is a common chronic condition affecting people of working age and is a leading cause of disability and absence from work, placing a significant socioeconomic burden on the healthcare system. Chronic low back pain has a significant impact on a person's ability to perform daily activities and leads to significant limitations in work capacity and functioning. The consequences of chronic low back pain are not only related to physical discomfort, but also affect mental health, social activity, and participation. The interaction between physical and social limitations and psychological factors further complicates the course and treatment of this problem. The main goal of managing this problem is not only to reduce the intensity of pain, but also to restore functioning [16,17].

In our study, we aimed to assess the degree of functional impairment in patients with CNSLBP depending on the dominant pain type. Our study found that among patients

Table 1. Detailed analysis of the ODI questionnaire sections in patients with chronic low back pain

Measure	Nociceptive pain n=23	Nociceptive pain n=55	Neuropathic pain n=16	p
Self-care	1.4±1.8 p=0.007*	0.7±1.7 p=0.323**	0.9±1.5 p=0.219***	0.028
Lifting objects	3.5±2.8 p=0.002*	1.5±1.8 p=0.813**	3.5±2.1 p=0.001***	0.001
Walking	1.1±1.2 p=0.051*	0.7±1.2 p=0.772**	1.3±1.2 p=0.042***	0.049
Sitting	4.2±1.9 p=0.001*	2.5±1.8 p=0.185**	3.5±2.6 p=0.249***	0.005
Standing	4.2±2.4 p=0.013*	2.7±2 p=0.104**	2.9±2.4 p=0.896***	0.045
Sexual life	1.7±2.2 p<0.001*	0.4±1.2 p=0.215**	1.1±2.1 p=0.052***	0.001
Social life	2.1±2 p=0.003*	0.9±1.5 p=0.640**	1.8±1.8 p=0.039***	0.006
Traveling	2.9±2.3 p<0.001*	0.9±1.4 p=0.076**	1.6±1.3 p=0.030***	0.001
Pain intensity you feel	4.3±2 p<0.001*	2.1±1.8 p=0.206**	3.6±1.8 p=0.010***	0.001
Sleep	2.0±1.6 p=0.016*	1.2±1.3 p=0.763**	1.9±1.7 p=0.125***	0.037

Notes: Comparison between by W-Wilcoxon test: (p=)

1)** - Nociceptive vs Nociceptive; 2)*** - Nociceptive vs Neuropathic; 3)**** - Nociceptive vs Neuropathic.

with a dominant nociceptive type of pain, most individuals had moderate functional impairment and a higher degree of functional impairment compared to those studied in other groups. It is known that a number of factors influence the development of functional impairment in patients with chronic low back pain. It has been proven that various psychological factors such as depression, anxiety, and distress not only intensify the sensation of pain but also have a significant impact on the development of disability in patients with chronic low back pain. The above-mentioned psychological factors contribute to the development of restrictive behavior, kinesiophobia, and a decrease in social and physical activity, which subsequently becomes the basis for functional impairment and the development of disability [18]. The results of a systematic review confirm a moderate association between depression, anxiety, and the development of disability in patients with chronic low back pain. In this study, researchers concluded that psychosocial factors should be taken into account in the rehabilitation management of this problem, in addition to more traditional interventions based on physical exercise and patient education [19].

Thusly, the results of our study confirm the above statements, since patients with nociceptive pain are characterized by psychological problems. A study by Chhaya Verma et al. (2018) demonstrated that lower levels of physical activity were associated with higher levels of disability and functional limitations [20]. This hypothesis is confirmed by the results of our study, as it was found that among individuals with nociceptive pain, the majority did not have adequate levels of physical activity. In most individuals with a dominant nociceptive pain type, lower back pain led to functional limitations when sitting or standing and disrupted their sexual and social lives. It is likely that when the mechanism of chronic low back pain is based on psychological problems, this leads to a significant limitation of activity and participation in social life, and this hypothesis has been confirmed by scientific studies [21,22]. In contrast, among individuals with a dominant neuropathic type of pain, we found limitations during walking. In our opinion, this may be due to the fact that individuals

with neuropathic pain experience pain irradiation in the lower extremities, which may contribute to impaired walking function and the development of limitations during walking.

Conclusions

In this retrospective single-center pilot study, patients with chronic non-specific low back pain and a dominant nociceptive pain type demonstrated significantly greater functional impairment (mean ODI $27.2 \pm 14.0\%$) than those with nociceptive ($13.6 \pm 10.7\%$) or neuropathic pain ($22.0 \pm 12.1\%$) ($p < 0.001$ and $p = 0.009$, respectively). Nociceptive pain was also associated with higher perceived stress levels (mean PSS-10 24.3 ± 5.0), highlighting the importance of psycho-emotional factors in this pain phenotype. These results support the integration of biopsychosocial assessment, including pain phenotyping and evaluation of psychological comorbidities, into the management of chronic low back pain. Future multicenter longitudinal studies with larger cohorts are needed to confirm these findings and develop optimized, mechanism-based rehabilitation programs.

Perspectives of subsequent scientific research

Development of rehabilitation management strategies for patients with chronic nonspecific low back pain depending on the dominant type of pain

Financing

This study did not receive external funding.

Conflicts of Interest

The authors certify the absence of conflicts of interest.

Consent to publication

Informed consent was obtained from all subjects in accordance with the Declaration of Helsinki and ethical commission submission.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0001-5500-6352](https://orcid.org/0000-0001-5500-6352) (B,C,D,E,F) Mykola Kondratiuk

[0000-0002-0163-7914](https://orcid.org/0002-0163-7914) (A,B,C,D,E,F) Mariia Ovdii

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1;161(9):1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939. PMID: 32694387; PMCID: PMC7680716.
2. GBD 2021 Low Back Pain Collaborators. Global, regional, and national burden of low back pain, 1990-2020, its attributable risk factors, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 May 22;5(6):e316-e329. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00098-X. PMID: 37273833; PMCID: PMC10234592.
3. Chiarotto A, Koes BW. Nonspecific Low Back Pain. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1732-1740. doi: 10.1056/NEJMcp2032396. PMID: 35507483.
4. Shraim MA, Massé-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic Review and Synthesis of Mechanism-based Classification Systems for Pain Experienced in the Musculoskeletal System. *Clin J Pain*. 2020 Oct;36(10):793-812. doi: 10.1097/AJP.0000000000000860. PMID: 32852923.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32647-8. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.
6. The Lancet Rheumatology. The global epidemic of low back pain. *Lancet Rheumatol*. 2023 Jun;5(6):e305. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00133-9. PMID: 38251593.
7. Dueñas M, Salazar A, de Sola H, Failde I. Limitations in Activities of Daily Living in People With Chronic Pain: Identification of Groups Using Clusters Analysis. *Pain Pract*. 2020 Feb;20(2):179-187. doi: 10.1111/papr.12842. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31556216.
8. Doualla M, Aminde J, Aminde LN, Lekpa FK, Kwedi FM, Yenshu EV, Chichom AM. Factors influencing disability in patients with chronic low back pain attending a tertiary hospital in sub-Saharan Africa. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jan 15;20(1):25. doi: 10.1186/s12891-019-2403-9. PMID: 30646894; PMCID: PMC6334448.
9. Kumar R, Alostaz M, Bansal A, Varley E, Nemaní V, Leveque JC, Sethi R, Louie PK. Describing functional low back pain disability in the American population: a crowd-sourced evaluation of the Oswestry disability index. *Spine J*. 2024 Nov;24(11):2165-2171. doi: 10.1016/j.spinee.2024.07.009. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39147141.
10. Bärlund ET, Katajapuu NK, Paltamaa JP, Saltychev MM. Correlation between Oswestry disability index and 12-item self-administered version of World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) in patients with chronic low back pain. *Int J Rehabil Res*. 2021 Jun 1;44(2):170-172. doi: 10.1097/MRR.0000000000000465. PMID: 33724972.
11. van Hooff ML, Spruit M, Fairbank JC, van Limbeek J, Jacobs WC. The Oswestry Disability Index (version 2.1a): validation of a Dutch language version. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Jan 15;40(2):E83-90. doi: 10.1097/BRS.0000000000000683. PMID: 25575092.
12. Nijs J, Kosek E, Chiarotto A, Cook C, Danneels LA, Fernández-de-Las-Peñas C, Hodges PW, Koes B, Louw A, Ostelo R, Scholten-Peeters GGM, Sterling M, Alkassabi O, Alsobayel H, Beales D, Bilika P, Clark JR, De Baets L, Demoulin C, de Zoete RMJ, Elma Ö, Gutke A, Hanafi R, Hotz Boendermaker S, Huysmans E, Kapreli E, Lundberg M, Malfliet A, Meziat Filho N, Reis FJJ, Voogt L, Zimney K, Smeets R, Morlion B, de Vlam K, George SZ. Nociceptive, neuropathic, or nociplastic low back pain? The low back pain phenotyping (BACPAP) consortium's international and multidisciplinary consensus recommendations. *Lancet Rheumatol*. 2024 Mar;6(3):e178-e188. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00324-7. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38310923.
13. Pavlova IuO, Fedorovych OB, Perederiy AV, Tymruk-Skoropad KA. Development of the Ukrainian Version of Oswestry Disability Index – Intercultural Adaptation and Validation of the Tool. *Ukraїns'kij žurnal medicini, biologii ta sportu* [Internet]. 2021 Jun 26;6(3):300–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.26693/jmbs06.03.300>
14. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Ann Behav Med*. 2023;57(10):846-854. doi:10.1093/abm/kaad015
15. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine* [Internet]. 2020 Nov 25;54(24):1451–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>
16. Grabovac I, Dorner TE. Association between low back pain and various everyday performances : Activities of daily living, ability to work and sexual function. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Nov;131(21-22):541-549. doi: 10.1007/s00508-019-01542-7. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31493101; PMCID: PMC6851039

17. Fernandes MRM, Barbosa RI, das Neves LMS, Kuriki HU, Marcolino AM. The Patient Specific Functional Scale - Brazil as an instrument for the functional assessment of patients with chronic non-specific low back pain: Construct validity (hypothesis testing and structural validity) and test-retest reliability. *Musculoskelet Sci Pract.* 2024 Nov;74:103190. doi: 10.1016/j.msksp.2024.103190. Epub 2024 Sep 17. PMID: 39326335.

18. Chaudhari AP, Anukarthika S, Mazumdar K. Psychological Correlates of Disability Among Patients with Chronic Low Back Pain. *Annals of Indian Psychiatry* [Internet]. 2022 Jan;6(1):38–43. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/aip.aip_55_21

19. Alhowimel A, AlOtaibi M, Radford K, Coulson N. Psychosocial factors associated with change in pain and disability outcomes in chronic low back pain patients treated by physiotherapist: A systematic review. *SAGE Open Med.* 2018 Feb 6;6:2050312118757387. doi: 10.1177/2050312118757387. PMID: 29449945; PMCID: PMC5808969.

20. Sousa CDD de, Nunes ACL, Jesus-Moraleida FR de. Association between Physical Activity and Disability in patients with low back pain. *Motriz: Revista de Educação Física* [Internet]. 2017;23(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-6574201700020015>

21. Tsatsaraki E, Bouloukaki I, Kontakis G, Vakis AF, Basta M. Associations between Combined Psychological and Lifestyle Factors with Pain Intensity and/or Disability in Patients with Chronic Low Back Pain: A Cross-Sectional Study. *Healthcare (Basel)*. 2023 Nov 9;11(22):2928. doi: 10.3390/healthcare11222928. PMID: 37998420; PMCID: PMC10671559.

22. Hill JC, Fritz JM. Psychosocial influences on low back pain, disability, and response to treatment. *Phys Ther.* 2011 May;91(5):712-21. doi: 10.2522/ptj.20100280. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21451093.

Оцінка порушення функціонування пацієнтів з хронічним неспецифічним болем у попереку залежно від домінуючого типу болю

Микола Кондратюк, Марія Овдії

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

Corresponding Author:

Mariia Ovdii

Email: Rehability13@gmail.com

Анотація: неспецифічний хронічний біль у попереку є захворюванням опорно-рухового апарату, що має значні тенденції до поширення серед осіб працездатного віку протягом усього життя у всьому світі. Біль у попереку є основною причиною непрацездатності у всьому світі серед осіб працездатного віку та є значним соціальним та економічним тягарем для системи охорони здоров'я. У пацієнтів з хронічним болем у попереку оцінка порушення функціонування має важливе клінічне значення, дає можливість оцінити складність перебігу, ефективність лікування та прогноз стосовно даного захворювання. Оцінити ступінь порушення функціонування пацієнтів з хронічним неспецифічним болем у попереку залежно від домінуючого типу болю. В дослідження були включені пацієнти з хронічним неспецифічним болем у попереку, які проходили реабілітацію у відділенні реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Всі учасники залежно від домінуючого типу болю були поділені на три групи: з переважанням ноципластичного типу болю, з переважанням нейропатичного типу болю, з переважанням ноцицептивного типу болю. У досліджуваних була проведена оцінка соціально-демографічних, антропометричних показників, оцінка бальового статусу, оцінка порушення функціонування за опитувальником The Oswestry Disability Index (ODI) та суб'єктивна оцінка рівня стресу (PSS-10). Серед 102 досліджуваних із хронічним неспецифічним болем у попереку 63% жінки та 37% чоловіки, працездатного віку, середній вік склав 39.0 ± 12.3 та 40.4 ± 10.5 років, відповідно. Серед досліджуваних у 53.9% (CI 44.1-63.6%)

переважав ноцицептивний тип болю, у 22.5% (CI 14.9-31.2%) ноципластичний тип болю, у 15.7% (CI 9.2-23.4%) нейропатичний тип болю, у 7.8% (CI 3.4-13.9%) досліджуваних не вдалося визначити домінуючий тип болю. У групі пацієнтів з домінуючим ноципластичним типом болю показник порушення функціонування ODI склав $27.2 \pm 14.0\%$, що відповідає помірним порушенням. У групі з домінуючим нейропатичним типом болю даний показник склав $22.0 \pm 12.1\%$, що також вказує на помірні порушення функціонування. Серед пацієнтів з ноцицептивним типом болю показник ODI відповідав мінімальним порушенням функціонування, $13.6 \pm 10.7\%$, різниця значення була значущою у порівнянні з групою пацієнтів з домінантним ноципластичним та нейропатичним типом болю, відповідно ($p < 0.001$, $p = 0.009$). Висновки. Більшість пацієнтів з хронічним неспецифічним болем у попереку з домінуючим ноципластичним типом болю мають помірні порушення функціонування. У даного контингенту пацієнтів біль у попереку найбільше обмежує функціонування під час сидіння, стояння, соціального та сексуального життя, подорожей. Для більшості пацієнтів з ноцицептивним та нейропатичним типом болю характерні мінімальні порушення функціонування.

Ключові слова: біль у попереку, особи з інвалідністю, хронічний біль, оцінка інвалідності, менеджмент болю.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 616.33-089.87+616.89-008.441.13**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.17-24](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.17-24)**

Received: April 08, 2025

Accepted: July 17, 2025

Characterization of anxiety level as a prognostic criterion for evaluating clinical outcomes of sleeve gastrectomy

Iryna Pliuta

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Iryna Pliuta

mdplyuta@gmail.com

Abstract: studying the impact of the mental health component in patients with obesity on the clinical outcomes of metabolic bariatric intervention is a relevant task of modern medicine that requires further study. To characterize the anxiety level of patients in the long-term period after sleeve gastrectomy and its prognostic value for determining the clinical outcomes of metabolic bariatric intervention. We analyzed the clinical treatment outcomes of 93 patients with obesity who underwent sleeve gastrectomy for the period 2018-2022. The group included 69 (74.19%) women and 24 (25.81%) men. The average age of the subjects was 42.20 ± 11.09 years. The initial BMI of the subjects was $46.23 \pm 7.65 \text{ kg/m}^2$. Obesity staging was performed by calculating BMI (Quetelet, 1832). To characterize the clinical outcome of sleeve gastrectomy, we used the Swiss-Finnish BARIatric metabolic outcome score (SF-BARI Score) with an additional assessment of quality of life using the Moorehead-Ardelt QoL Questionnaire. For anxiety characterization, the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) questionnaire was used. Differences were considered significant at $p < 0.05$. The total clinical result of sleeve gastrectomy corresponded to very good values – 129.77 ± 28.07 points. In 29 (31.18%) individuals, excellent clinical indicators were established, in 38 (40.86%) examined – very good, in 20 (21.51%) – good, in 6 (6.45%) – satisfactory (5 (5.38%) – poor + 1 (1.07%) – suboptimal). Analyzing the severity of anxiety disorder in the examined, the average total result according to the GAD-7 questionnaire was 6.29 ± 5.43 points and corresponded to a mild level of anxiety. In patients with a higher level of anxiety, established by the GAD-7 questionnaire, significantly worse clinical results of sleeve gastrectomy in the long-term postoperative period were proven, confirmed by the presence of a strong inverse correlation between the indicators ($\tau = -0.76$, $p < 0.00001$). The high prognostic value of patient anxiety indicators regarding the determination of clinical results of sleeve gastrectomy in the long-term period has been proven. In particular, the presence of a minimal level of anxiety in the examined is associated with significantly higher chances of forming excellent treatment results ($OR = 12.50$, $CI (3.36-46.51)$, $p = 0.000004$), while significantly higher chances of forming satisfactory results of sleeve gastrectomy were recorded in patients with a high level of anxiety ($OR = 140.00$, $CI (11.85-1654.42)$, $p = 0.000002$). Thus, the high clinical effectiveness of sleeve gastrectomy in treating patients with obesity and the high prognostic value of anxiety indicators for determining the clinical outcomes of metabolic bariatric intervention have been proven. An integral component of improving the effectiveness of treatment, we consider a comprehensive multidisciplinary approach that includes not only body weight control but also assessment of the psychoemotional state of patients after metabolic bariatric intervention.

Keywords: [Sleeve Gastrectomy](#); [Obesity](#); [Anxiety](#); [Metabolic Bariatric Surgery](#); [Postoperative Period](#); psychoemotional disorders.

Introduction

Obesity is a chronic, recurrent, multifactorial, neurobehavioral disease in which increased body fat contributes to adipose tissue dysfunction and abnormal physical force of adipose mass, leading to adverse metabolic, biomechanical, and psychosocial health consequences [1].

Obesity is a serious global healthcare problem. About 30% of the world's adult population has excess weight or obesity [2]. According to WHO data presented in the World Obesity Atlas (2022), the projected prevalence of obesity in 2030 will be one billion people, with a continuing trend of progressive growth [3]. The WHO European Regional Report on Obesity (2022) reports that excess weight and obesity affect nearly 60% of the adult population in the region, including 23% of individuals with obesity. In Ukraine, 17% of women and 15% of men are affected by obesity [1]. The growing proportion of patients with complex comorbid metabolic diseases in addition to the primary diagnosis leads to a significant increase in overall healthcare costs [4].

The leading approaches to obesity treatment include lifestyle modification, pharmacotherapy, and surgical techniques. Lifestyle modification and pharmacotherapy have limited treatment effects, especially in severe clinical cases [5]. Metabolic bariatric surgery (MBS) methods are considered most effective in cases of severe obesity and its complications, but questions about choosing the optimal intervention, procedure safety, and duration of clinical outcome maintenance remain debatable. Key factors in selecting the metabolic bariatric surgery method include physical characteristics such as body mass index (BMI), age, comorbidity burden, and others. The impact of the mental component on metabolic bariatric treatment outcomes is insufficiently studied, although restoring mental health is a critical factor in achieving a clinically significant effect of metabolic bariatric intervention that prevents disease recurrence in the long term [6-9].

Therefore, studying the impact of the mental health component in patients with obesity on the clinical outcomes of metabolic bariatric intervention is a relevant task of modern medicine that requires further study.

Aim

The aim to characterize the anxiety level of patients in the long-term period after sleeve gastrectomy and its prognostic value for determining the clinical outcomes of metabolic bariatric intervention.

Materials and methods

We analyzed the clinical treatment outcomes of 93 patients with obesity who underwent sleeve gastrectomy at the Department of Surgery, Anesthesiology, and Intensive Therapy of Postgraduate Education at Bogomolets National Medical University and the Surgical Department of Modern and Innovative Technologies of Kyiv City Clinical Hospital No. 1 for the period 2018-2022. The group included 69 (74.19%) women and 24 (25.81%) men. The average age of the subjects was 42.20 ± 11.09 years.

At initial presentation, the average BMI of the subjects was 46.23 ± 7.65 kg/m². Obesity staging was performed by calculating BMI (Quetelet, 1832).

To characterize the clinical outcome of sleeve gastrectomy, we used the Swiss-Finnish BARIatic metabolic outcome score (SF-BARI Score), which evaluates weight change, comorbidity, and surgical complications. Additionally, for quality of life assessment, we used the Moorehead-Ardelt QoL Questionnaire. The total result established by the SF-BARI QoL questionnaire can range from -130 to 230 points: higher questionnaire values are associated with better clinical treatment outcomes.

Anxiety symptoms were assessed using the GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder) questionnaire, which includes 7 items, each of which can be rated in the range from 0 to 3 points. The total result of the questionnaire can vary in the range from 0 to 21 points. A total result of 0-4 points was evaluated as absence of anxiety, 5-9 points as moderate anxiety, 10-14 points as pronounced anxiety, and 15-21 points as severe anxiety.

The study was conducted in accordance with the principles and norms of the 7th revision of the Helsinki Declaration on Human Rights (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, as well as the relevant laws of Ukraine.

Analysis of the obtained results was carried out using nonparametric statistical methods. Statistical processing of indicators was performed using the software package StatSoft Inc. STATISTICA 13. For quantitative indicators, arithmetic mean values (M) and standard deviations (SD) were calculated. Data are presented in the format $M \pm SD$. Differences in quantitative indicators in the formed groups were evaluated using the Kruskal-Wallis test. The relationship between the studied parameters was assessed using Kendall's rank correlation coefficient τ . The prognostic value of anxiety severity indicators for the clinical outcome of sleeve gastrectomy was determined based on the binary logistic regression model, calculating odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

The average total clinical outcome of treatment in the study group in the long-term period after sleeve gastrectomy corresponded to very good values – 129.77 ± 28.07 points. Excellent clinical indicators were established in 29 (31.18%) individuals in the group, very good results were observed in the majority – 38 (40.86%) of the examined, good values were recorded in 20 (21.51%) patients, poor in 5 (5.38%), and in 1 (1.07%) examined the results were defined as suboptimal. Clinical data of patients with poor and suboptimal values, due to their low frequency, were combined into a group with satisfactory sleeve gastrectomy results, which included indicators of 6 (6.45%) examined. Thus, considering the total indicators of the clinical result of metabolic bariatric intervention, 4 clinical groups were formed among the examined.

The average treatment result according to the SF-BARI QoL questionnaire in patients with excellent indicators was 155.15 ± 6.74 points, in individuals with very good values – 135.24 ± 8.15 points, 103.65 ± 15.08 points in patients with good clinical indicators, 59.48 ± 16.32 points in those examined with satisfactory results of metabolic bariatric intervention. When comparing the total indicators in the formed groups, their statistically significant difference was proven ($p < 0.00001$).

The average BMI determined at initial presentation was 46.23 ± 7.65 kg/m² and corresponded to grade 3 obesity. Before treatment, the average BMI in patients with excellent results was 45.90 ± 7.57 kg/m², 44.69 ± 6.82 kg/m² in those examined with very good values, 47.71 ± 10.33 kg/m² in patients with satisfactory results of metabolic bariatric intervention, the highest values were recorded in individuals with good indicators – 49.20 ± 8.08 kg/m². When comparing the initial BMI values considering the long-term clinical result of metabolic bariatric intervention, a statistically significant difference was not proven ($p=0.11$), a significant correlation between the indicators is absent ($\tau=-0.03$, $p=0.66$).

Analyzing the indicators determined in the long-term period after sleeve gastrectomy, the average BMI was 28.90 ± 4.83 kg/m². The highest values of the indicator were observed in individuals with satisfactory and good treatment results – 32.98 ± 6.52 kg/m² and 32.84 ± 5.21 kg/m² respectively, which corresponded to grade 1 obesity. In patients with excellent results of metabolic bariatric intervention, the average BMI was 26.56 ± 3.73 kg/m², 27.96 ± 3.37 kg/m² in individuals with very good clinical indicators. The average values of patients with excellent and very good sleeve gastrectomy results indicated the absence of obesity, but the maintenance of excess body weight. When comparing the average BMI values considering the clinical result of metabolic bariatric intervention, a statistically significant difference in indicators was proven ($p < 0.00001$). In patients with lower BMI values, significantly better long-term clinical results of sleeve gastrectomy were proven, confirmed by the presence of a moderate inverse correlation between the studied features ($\tau=-0.36$, $p=0.0000004$).

The average total body weight change indicator in the examined was $37.09 \pm 6.80\%$. The highest values of the indicator were recorded in patients with excellent treatment results – $41.60 \pm 5.95\%$, $36.96 \pm 5.15\%$ in individuals with very good results, $32.79 \pm 6.87\%$ in those examined with good values, and $30.40 \pm 5.66\%$ in the presence of satisfactory indicators. When comparing the values of body weight change in

groups formed considering the clinical result of metabolic bariatric intervention, a statistically significant difference in indicators was proven ($p<0.00001$). The presence of higher values of body weight change in the long-term period after sleeve gastrectomy is associated with significantly better clinical treatment results, confirmed by a direct moderate correlation between the indicators ($\tau=+0.48$, $p=0.000000000009$).

The next stage evaluated the severity of anxiety disorder in the examined, considering the clinical results of sleeve gastrectomy. The average total result according to the GAD-7 questionnaire was 6.29 ± 5.43 points and corresponded to a mild level of anxiety. In those examined with excellent results of metabolic bariatric intervention, the average total result was 1.93 ± 2.59 points, in patients with very good values – 4.82 ± 2.47 points, 11.80 ± 2.84 points in individuals with good clinical indicators, the highest indicators were recorded in patients with satisfactory treatment results – 18.33 ± 2.58 points, the difference is statistically significant ($p<0.00001$) (Table 1).

In patients with a higher level of anxiety, established by the GAD-7 questionnaire, significantly worse clinical results of sleeve gastrectomy in the long-term postoperative period were proven, confirmed by the presence of a strong inverse correlation between the indicators ($\tau=-0.76$, $p<0.00001$) (Fig. 1).

In the majority of those examined – 51 (54.84%), a minimal level of anxiety was established. Questionnaire values of 0-4 points were recorded in the majority of patients with excellent and very good treatment results – 25 (86.20%) and 25 (65.79%) respectively,

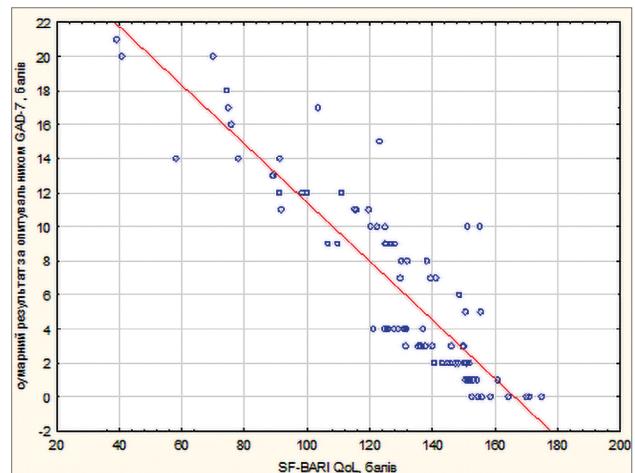


Fig. 1 Scatter diagram of total GAD-7 values considering the clinical result of sleeve gastrectomy

as well as in 1 (5.00%) patient with good clinical indicators, the difference is statistically significant ($p<0.00001$). In patients with a minimal level of anxiety, significantly better results of sleeve gastrectomy in the long-term postoperative period were proven ($\tau=+0.51$, $p=0.000000000005$).

A mild level of anxiety was observed in 16 (17.20%) patients in the group, particularly in 2 (6.90%) examined with excellent results, 12 (31.58%) patients with very good indicators, and 2 (10.00%) individuals with good values. When comparing the frequency of the studied indicator, a statistically significant difference was proven considering the clinical result of metabolic bariatric intervention ($p=0.02$), but a significant relationship between the features is absent ($\tau=-0.03$, $p=0.72$).

In 18 (19.36%) patients of the group, a moderate level of anxiety was established. Total values of 10-14 points were recorded in the vast

Table 1. Characterization of anxiety in the examined patients considering the clinical result of sleeve gastrectomy

GAD-7 Indicator	Clinical Results of Metabolic Bariatric Intervention				p
	excellent	very good	good	satisfactory	
M±SD	1.93 ± 2.59	4.82 ± 2.47	11.80 ± 2.84	18.33 ± 2.58	$<0.00001^*$
0-4 points	25 (86,20 %)	25 (65,79 %)	1 (5,00 %)	0 (0,00 %)	$<0.00001^*$
5-9 points	2 (6,90 %)	12 (31,58 %)	2 (10,00 %)	0 (0,00 %)	0,02*
10-14 points	2 (6,90 %)	1 (2,63 %)	14 (70,00 %)	1 (16,67 %)	$<0.00001^*$
15-21 points	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	3 (15,00 %)	5 (83,33 %)	$<0.00001^*$

*Note. Statistically significant difference of indicators proven at $p\le0.05$.

majority – 14 (70.00%) of those examined with good values, as well as 2 (6.90%) individuals with excellent indicators, 1 (2.63%) patient with very good results, and 1 (16.67%) patient with satisfactory clinical indicators, the difference is statistically significant ($p<0.00001$). In addition, in patients with a moderate level of anxiety, significantly worse clinical results of metabolic bariatric intervention in the long-term period were proven, confirmed by the presence of a moderate inverse correlation between the studied features ($\tau=-0.36$, $p=0.0000003$).

A high level of anxiety was recorded in 8 (8.60%) of those examined in the group. Questionnaire values of 15-21 points were established in the vast majority of patients with satisfactory treatment results – 5 (83.33%) and 3 (15.00%) patients with good values. In patients with excellent and very good sleeve gastrectomy results, a high level of anxiety was not recorded in any case. When comparing the studied frequency indicators considering the long-term treatment result, a statistically significant difference was proven ($p<0.00001$). In addition, it was proven that the presence of a high level of anxiety is significantly associated with worse clinical treatment results, confirmed by an inverse moderate correlation between the indicators ($\tau=-0.36$, $p=0.0000003$).

Analyzing the prognostic value of anxiety indicators in determining the clinical result of sleeve gastrectomy, we proved that the presence

of a minimal level of anxiety in the examined and accordingly GAD-9 questionnaire values of 0-4 points is associated with significantly higher chances of forming excellent treatment results in the long-term period ($OR=12.50$, $CI (3.36-46.51)$, $p=0.000004$) and a lower risk of developing good clinical indicators ($OR=0.02$, $CI (0.003-0.18)$, $p\leq0.00000001$) (Table 2). Higher chances of forming very good results of metabolic bariatric intervention were recorded in those examined with GAD-9 questionnaire values of 5-9 points and accordingly a mild level of anxiety ($OR=5.88$, $CI (1.70-20.39)$ $p=0.002$). The presence of a moderate level of anxiety and accordingly GAD-9 questionnaire indicators of 10-14 points is associated with significantly lower chances of forming excellent ($OR=0.10$, $CI (0.01-0.85)$, $p=0.005$) and very good ($OR=0.06$, $CI (0.007-0.49)$, $p=0.0002$) results of metabolic bariatric intervention and a higher risk of developing good clinical indicators in the long-term period after sleeve gastrectomy ($OR=57.50$, $CI (12.65-261.45)$ $p\leq0.00000001$). Significantly higher chances of forming satisfactory results of sleeve gastrectomy were recorded in patients with a high level of anxiety and accordingly in the presence of total GAD-9 questionnaire values in the range of 15-21 points ($OR=140.00$, $CI (11.85-1654.42)$, $p=0.000002$).

Discussion

The results of the conducted study indicate the high effectiveness of the sleeve gastrectomy

Table 2. Prognostic value of anxiety severity in determining the clinical result of sleeve gastrectomy

GAD-7 Value	Clinical Results of Metabolic Bariatric Intervention			
	excellent	very good	good	satisfactory
0-4 points	OR=12,50 CI (3,36-46,51) $p=0,000004$	$p=0,08$	OR=0,02 CI (0,003-0,18) $p\leq0,00000001$	$p=0,002$
5-9 points	$p=0,07$	OR=5,88 CI (1,70-20,39) $p=0,002$	$p=0,26$	$p=0,13$
10-14 points	OR=0,10 CI (0,01-0,85) $p=0,00$	OR=0,06 CI (0,007-0,49) $p=0,0002$	OR=57,50 CI (12,65-261,45) $p\leq0,00000001$	$p=0,86$
15-21 points	$p=0,01$	$p=0,003$	$p=0,32$	OR=140,00 CI (11,85-1654,42) $p=0,000002$

method in treating patients with obesity. It was found that higher values of body weight change are significantly associated with better treatment outcomes ($\tau=+0.48$, $p=0.000000000009$). The obtained data indicate that weight change is an important predictor of the success of sleeve gastrectomy. It is worth noting that the initial BMI level is not a reliable predictor of clinical outcome ($\tau=-0.03$, $p=0.66$), whereas BMI determined in the long-term postoperative period has a significant impact on the effectiveness of treatment ($\tau=-0.36$, $p=0.0000004$).

An equally important prognostic criterion for determining the clinical outcome of metabolic bariatric intervention is the state of mental health, particularly the level of anxiety in patients. Anxiety is a common comorbid condition in patients who have undergone metabolic bariatric interventions, which is confirmed by the results of numerous studies (Alqifari et al (2024), Suliman et al (2024), Paczkowska et al (2022)).

According to our data, the majority of those examined – 54.84% had a minimal level of anxiety, 17.20% – mild, 19.36% – moderate, in 8.60% of patients the level of anxiety disorder was assessed as high.

Similar results are presented in the studies by [6-8]. In the work of Alshammari et al. (2022), researchers analyzed the anxiety level of 367 patients who underwent metabolic bariatric interventions. The researchers found that the average anxiety indicator in patients after metabolic bariatric surgery was 5.05 ± 5.34 points, which indicated a low level of anxiety in the patients) [7]. The average total result established by us according to the GAD-7 questionnaire also corresponded to a mild level of anxiety and was 6.29 ± 5.43 points. According to [7], most patients had a low level of anxiety, 20.7% – mild, 11.2% – moderate, 8.7% – high, which is comparable with our indicators [6]. Similar values were established in the study by [6], who recorded a minimal level of anxiety in 67.6% of participants, in 20.9% – a mild degree of anxiety disorder, in 6.6% – moderate, in 4.9% of cases severe forms of the disease were observed [6].

According to our results, patients with a higher level of anxiety had worse clinical indicators of sleeve gastrectomy, confirmed

by a strong inverse correlation ($\tau=-0.76$, $p<0.00001$). In particular, in patients with a minimal level of anxiety, excellent results of metabolic bariatric intervention were more often recorded (OR=12.50, CI (3.36-46.51), $p=0.000004$), while a high level of anxiety was associated with a significantly higher risk of forming satisfactory clinical indicators (OR=140.00, CI (11.85-1654.42), $p=0.000002$). The results of our study confirm previous scientific conclusions about the significant role of psychological support and postoperative monitoring of the mental health component of patients after metabolic bariatric intervention. Routine psychological assessment before and after surgery is recommended for preventing the development of potential complications and improving treatment results [10-13]. An integral component of improving the effectiveness of treatment, we consider a comprehensive multidisciplinary approach that includes not only body weight control but also assessment of the psychoemotional state of patients after metabolic bariatric intervention.

Conclusions

Thus, the high clinical effectiveness of sleeve gastrectomy in treating patients with obesity has been proven.

In order to achieve excellent clinical results of sleeve gastrectomy, we recommend paying special attention to the early diagnosis of psychoemotional disorders, particularly anxiety, since in patients with a higher level of anxiety, significantly worse clinical results of metabolic bariatric intervention in the long-term postoperative period have been proven ($\tau=-0.76$, $p<0.00001$).

The high prognostic value of patient anxiety indicators regarding the determination of clinical results of sleeve gastrectomy in the long-term period has been proven. In particular, the presence of a minimal level of anxiety in the examined is associated with significantly higher chances of forming excellent treatment results (OR=12.50, CI (3.36-46.51), $p=0.000004$), while significantly higher chances of forming satisfactory results of sleeve gastrectomy were recorded in patients with a high level of anxiety (OR=140.00, CI (11.85-1654.42), $p=0.000002$).

Funding

This study did not receive funding.

Conflict of interests

None of the authors received research grants, speaker's fees from any companies and is not a member of commissions.

Consent to publication

Consent to publication All authors have read and approved the final version of the

manuscript. All authors have agreed to publish this manuscript.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0002-6471-6150](https://orcid.org/0000-0002-6471-6150) (A,B,C,D,E,F) Iryna

Pliuta

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Naumova, L. V., Naumova, U. O., & Krytskyi, T. I. (2023). Body mass index as a key factor in life expectancy and methods of its correction. Achievements of Clinical and Experimental Medicine, (3), 13-18. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.vi3.14070>.
2. Alma A, Marconi GD, Rossi E, Magnoni C, Paganelli A. Obesity and Wound Healing: Focus on Mesenchymal Stem Cells. *Life*. 2023;13(3):717. <https://doi.org/10.3390/life13030717>
3. Pestel J, Blangero F, Eljaafari A. Pathogenic Role of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells in Obesity and Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Cells*. 2023;12(3):348. <https://doi.org/10.3390/cells12030348>
4. Boland L, Bitterlich LM, Hogan AE, Ankrum JA, English K. Translating MSC Therapy in the Age of Obesity. *Front Immunol*. 2022;13:943333. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943333>
5. Xia Q, Campbell JA, Ahmad H, Si L, de Graaff B, Palmer AJ. Bariatric surgery is a cost-saving treatment for obesity-A comprehensive meta-analysis and updated systematic review of health economic evaluations of bariatric surgery. *Obes Rev*. 2020;21(1):e12932. <https://doi.org/10.1111/obr.12932>
6. Alqifari AN, Alsaigh S, Al Harbi G, et al. Prevalence of Depression and Anxiety Among Post-bariatric Surgery Patients: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. 2024;16(10):e72399. doi:10.7759/cureus.72399
7. Alshammari SA, Alassiri MA, Allami HA, Almousa HM, Alobaid AS, Ismail DH, et al. The Prevalence of Depression and Anxiety in Post-bariatric Surgery Patients at King Khalid University Hospital, Riyadh. *Cureus*. 2022;14(12):e32500. <https://doi.org/10.7759/cureus.32500>
8. RA, Alnujaidi MA. Prevalence and Outcomes of Depression After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022;14(6):e25651. <https://doi.org/10.7759/cureus.25651>
9. Suliman O, Esailan MM, Alraddadi AM, Shaker AS, Alsharif LA, Aljohani MS, et al. The Prevalence and Consequence of Depression After Bariatric Surgery Among Adults in Saudi Arabia. *Cureus*. 2024;16(5):e59945. <https://doi.org/10.7759/cureus.59945>
10. By-Band-Sleeve Collaborating Group. Prevalence and short-term change in symptoms of anxiety and depression following bariatric surgery: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2024;14(1):e071231. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-071231>
11. Mittmann Gl, Schuhbauer M, Schrank B, Steiner-Hofbauer V. Effect of Bariatric Surgery on Anxiety Symptoms in Morbidly Obese Patients: A Systematic Narrative Literature Review. *J Bariatric Surg*. 2023;2(2):53-59. DOI: 10.4103/jbs.jbs_5_23
12. Paczkowska A, Hoffmann K, Raakow J, Pross M, Berghaus R, Michalak M, et al. Impact of bariatric surgery on depression, anxiety and stress symptoms among patients with morbid obesity: international multicentre study in Poland and Germany. *BJPsych Open*. 2022;8(1):e32. <https://doi.org/10.1192/bjo.2021.1084>
13. Ribeiro GANA, Giapietro HB, Belarmino LB, Salgado-Junior W. Depression, anxiety, and binge eating before and after bariatric surgery: problems that remain. *Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(1):e1356. <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1356>

Характеристика рівня тривожності як прогностичного критерія оцінки клінічних результатів рукавної резекції шлунка

Ірина Плюта

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, Київ, Україна.

Corresponding Author:

Iryna Pliuta

mdplyuta@gmail.com

Анотація: дослідження впливу стану ментального компоненту здоров'я у пацієнтів з ожирінням на клінічні результати баріатричного втручання є актуальним завданням сучасної медицини, яке потребує подальшого вивчення. Мета охарактеризувати рівень тривожності пацієнтів у віддаленому періоді після рукавної резекції шлунка та його прогностичну цінність щодо визначення клінічних результатів баріатричного втручання. Проведено аналіз клінічних результатів лікування 93 пацієнтів з ожирінням, яку було виконано рукавною резекцією шлунка за період 2018-2022 років. До групи включено 69 (74,19 %) жінок та 24 (25,81 %) чоловіків. Середній вік обстежених складав $42,20 \pm 11,09$ років. Первинний IMT обстежених складав $46,23 \pm 7,65$ кг/м². Стадіювання ожиріння виконували шляхом розрахунку IMT (Quetelet, 1832). Для характеристики клінічного результату рукавної резекції шлунка використовували шкалу Swiss-Finnish BARIatric metabolic outcome score (SF-BARI Score) з додатковою оцінкою якості життя за опитувальником Moorehead-Ardelt QoL Questionnaire. Для характеристики тривоги використовували опитувальник GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder). Значущими вважали відмінності встановлені при $p < 0,05$. Сумарний клінічний результат рукавної резекції шлунка відповідав дуже хорошим значенням – $129,77 \pm 28,07$ балів. У 29 (31,18 %) осіб встановлено відмінні клінічні показники, у 38 (40,86 %) обстежених – дуже хороши, у 20 (21,51 %) – хороши, у 6 (6,45 %) – задовільні (5 (5,38 %) – погані + 1 (1,07 %) – субоптимальні). Аналізуючи вираженість тривожного розладу у обстежених середній сумарний результат за опитувальником GAD-7 складав $6,29 \pm 5,43$ балів та відповідав слабкому рівню тривожності. У пацієнтів з вищим рівнем тривожності, встановленим за опитувальником GAD-7, доведено достовірно гірші клінічні результати рукавної резекції шлунка у віддаленому післяопераційному періоді, що підтверджено наявністю зворотного сильного кореляційного зв'язку між показниками ($t = -0,76$, $p < 0,00001$). Доведено високу прогностичну цінність показників тривожності пацієнтів щодо визначення клінічних результатів рукавної резекції шлунка у віддаленому періоді. Зокрема наявність мінімального рівня тривоги у обстежених асоційована з достовірно вищими шансами формування відмінних результатів лікування ($OR = 12,50$, $CI (3,36-46,51)$, $p = 0,000004$), натомість значущо вищі шанси формування задовільних результатів рукавної резекції шлунка зафіксовано у пацієнтів з високим рівнем тривожності ($OR = 140,00$, $CI (11,85-1654,42)$, $p = 0,000002$). Таким чином, доведено високу клінічну ефективність рукавної резекції шлунка в лікуванні пацієнтів з ожирінням та високу прогностичну цінність показників тривожності щодо визначення клінічних результатів баріатричного втручання. Невід'ємною складовою підвищення ефективності лікування вважаємо комплексний мультидисциплінарний підхід який включає не лише контроль маси тіла, а й оцінку психоемоційного стану хворих після баріатричного втручання.

Ключові слова: рукавна резекція шлунка, ожиріння, психоемоційні порушення, тривога, баріатрична хірургія.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

УДК: 616.2-008.4/616.711-073.75

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.25-31](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.25-31)

Received: February 28, 2025

Accepted: June 01, 2025

Медикаментозно-індукована сліп-ендоскопія як ефективний інструмент діагностики обструктивного апніє сну

Дмитро Зінь, Тетяна Шидловська

Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України, Київ, Україна

Corresponding author:

Dmytro Zin

Email: Dmitriy.zin94@gmail.com
+380931251191

Анотація: порушення дихання під час сну, зокрема обструктивне апніє сну, є поширеним станом, що супроводжується частковим або повним закриттям верхніх дихальних шляхів під час сну та може призводити до гіпоксії, порушення структури сну і розвитку супутніх захворювань. Для виявлення рівня та характеру обструкції ефективним інструментом є сліп-ендоскопія, яка може проводитися як під час природного сну, так і з використанням медикаментозної седації. Метою дослідження було оцінити діагностичну цінність медикаментозно-індукованої сліп-ендоскопії з дексмедетомідином. У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів віком від 22 до 47 років, яких було розподілено на три групи: перша — природний сон ($n=12$), друга — седація з пропофолом ($n=12$), третя — седація з дексмедетомідином ($n=12$). Найкоротшу тривалість процедури зафіксовано в групі з дексмедетомідином — $17,83 \pm 3,00$ хв, тоді як у групі природного сну вона становила $31,17 \pm 2,02$ хв. Частота ускладнень у вигляді апніє або брадикардії між групами статистично не відрізнялася. Таким чином, медикаментозна сліп-ендоскопія з дексмедетомідином є ефективною та безпечною альтернативою, що дозволяє зменшити тривалість обстеження без зростання ризику ускладнень.

Ключові слова: Обструктивне апніє сну; Ендоскопія; Дексмедетомідин; Свідома седація; Обструкція дихальних шляхів; Фази сну; Диференційна діагностика

Вступ

Обструктивне апніє сну (ОАС) є поширеним розладом, який має значний вплив на здоров'я та якість життя мільйонів людей у всьому світі. За оцінками міжнародних експертів, цей стан торкається понад мільярд осіб, причому частка тих, хто страждає на ОАС середнього та тяжкого ступенів, становить близько 425 мільйонів осіб. Основна характеристика ОАС — це повторювані епізоди часткового або повного колапсу верхніх дихальних шляхів під час сну, що призводить до зменшення ($\geq 30\%$ зниження, гіpopнное) або майже повної

відсутності ($\geq 90\%$ зниження, апнє) дихального потоку. Колапс може стосуватися однієї або декількох фарингеальних структур, що порушує нормальний сон та спричиняє серйозні наслідки для здоров'я [1].

Епідеміологічні дані свідчать про зростання поширеності ОАС у різних країнах світу. Основними факторами, що сприяють цьому зростанню, є підвищений рівень ожиріння та старіння населення. Зокрема, ожиріння є однією з головних причин розвитку ОАС, оскільки збільшення жирових відкладень у області горла та шиї може спри-

чинити обструкцію дихальних шляхів під час сну [2,3].

Анатомічні особливості відіграють важливу роль у патофізіології ОАС, тому важливо розуміти структури верхніх дихальних шляхів, які залучені до колапсу під час сну, та ступінь і конфігурацію цього колапсу для надання специфічного лікування [4,5].

Значні зусилля медицини спрямовані на покращення діагностики та лікування ОАС. Сучасні технології дозволяють проводити діагностику без необхідності складних нічних досліджень, що сприяє більшій доступності діагностичних процедур для пацієнтів. Лікування ОАС зазвичай включає використання постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (Continues Positive Airway Pressure – CPAP), хірургічні втручання, а також зміни способу життя, такі як зниження ваги та уникнення алкоголю.

ОАС також має значні соціально-економічні наслідки. Недостатній сон, спричинений ОАС, призводить до зниження працездатності, підвищення ризику дорожньо-транспортних пригод та збільшення витрат на медичне обслуговування (8). Крім того, ОАС асоціється з численними коморбідними станами, такими як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, депресія та когнітивні порушення, що додатково підвищують навантаження на системи охорони здоров'я у різних країнах світу [7,8].

Враховуючи значний вплив ОАС на здоров'я та суспільство, необхідні подальші дослідження для розуміння етіології та патогенезу цього стану, а також для розробки нових та вдосконалення старих методів лікування та профілактики. Своєчасна діагностика та ефективне лікування ОАС можуть значно покращити якість життя пацієнтів [1,9].

З-поміж різноманітних методів діагностики значну увагу привертає сліп-ендоскопія, яка поділяється на природну сліп-ендоскопію (NSE) [10] та медикаментозно-індуковану сліп-ендоскопію (DISE) [11]. Природна сліп-ендоскопія (NSE) проводиться під час природного сну пацієнта без використання будь-яких медикаментозних засобів для індукції сну. Основною перевагою цього методу

є те, що він дозволяє отримати результати, які є більш репрезентативними щодо справжнього стану дихальних шляхів пацієнта, оскільки процедура проводиться у фізіологічних умовах. До того ж, відсутність використання лікарських засобів знижує ризик виникнення побічних ефектів та алергічних реакцій [12]. Однак проведення NSE є важким завданням, оскільки досягнення природного сну в лабораторних умовах може бути складним, а сама процедура може бути тривалою через необхідність чекати настання природного сну [13]. Медикаментозно-індукована сліп-ендоскопія (DISE), у свою чергу, здійснюється шляхом введення пацієнта у стан медикаментозного сну за допомогою анестетиків, таких як пропофол або дексмедетомідин. Основною перевагою DISE є керованість процесу, що дозволяє лікарям швидко й ефективно індукувати сон, що спрощує проведення процедури. Це також підвищує ефективність діагностики, оскільки процедура може бути проведена у чітко визначений час [11]. Проте використання анестетиків може спричинити побічні ефекти, такі як алергічні реакції або ускладнення від анестезії, а медикаментозний сон може дещо відрізнятися від природного, що може вплинути на точність результатів [14]. Для проведення NSE не потрібні додаткові препарати, в той час як для DISE зазвичай використовуються пропофол або дексмедетомідин. Пропофол забезпечує швидке та глибоке занурення у сон, однак може спричинити зниження артеріального тиску та пригнічення дихання. Дексмедетомідин, навпаки, забезпечує більш стабільний стан пацієнта під час процедури, але може викликати брадикардію та гіпотензію. Обидва методи мають свої специфічні переваги та недоліки, що робить їх вибір залежним від індивідуальних особливостей пацієнта та клінічної ситуації [15]. В цілому, сліп-ендоскопія є важливим інструментом у діагностиці сонного апноє, що дозволяє більш точно визначити локалізацію та ступінь обструкції дихальних шляхів, що є критичним для вибору оптимального лікування пацієнта.

Мета

Метою даного дослідження є довести ефективність медикаментозно-індукованої

сліп-ендоскопії на основі дексмедетомідину у діагностиці обструктивного апніє сну.

Матеріали та методи

Дослідження проводилось на базі Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України. Дослідження проводилось на базі клінічного відділення хірургії глотки та гортані ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України» у 2023 році. До участі були включені пацієнти віком від 18 до 50 років із підозрою на обструктивне апніє сну, яким за клінічними показаннями було рекомендовано проведення сліп-ендоскопії для уточнення рівня обструкції.

Перед початком процедури всі учасники підписали інформовану згоду. Критеріями включення були наявність скарг, типових для синдрому обструктивного апніє сну (наприклад, храпіння, епізоди зупинки дихання, денна сонливість), та позитивні результати попереднього скринінгового обстеження. Критеріями виключення були із супутні важкі захворюваннями серцево-судинної системи, дихальна недостатність, щелепно-лицеві травми в анамнезі.

Усього в дослідженні взяли участь 36 пацієнтів, яких поділили на три групи по 12 осіб. У першій групі проводилась сліп-ендоскопія під час природного сну. У другій використовували медикаментозну седацію з пропофолом, а в третій — дексмедетомідин. У групі дексмедетомідину препарат вводився у навантажувальній дозі 1 мкг/кг протягом 10 хвилин. У групі пропофолу застосовували фракційне болюсне введення в дозуванні 40 мг кожні 10 секунд до досягнення клінічних ознак анестезії. Під час процедури оцінювались показники серцево-судинної та дихальної систем. Оцінювалися також ускладнення (апніє, брадикардія) та анатомічні особливості зони обструкції, які візуалізувалися під час втручання.

Статистична обробка проводилась за допомогою безкоштовного програмного забезпечення SocSciStatistics Calc. Були застосовані t-критерій Стьюдента, розраховані стандартне відхилення, значення імовірності, кореляція за Пірсоном. Дослідження вико-

нано відповідно до принципів Гельсінської декларації, згода на проведення дослідження було отримано від усіх пацієнтів.

Результати

У дослідженні взяли участь 36 пацієнтів віком від 22 до 47 років. Серед них було 28 чоловіків (77,8 %) та 8 жінок (22,2 %). Пацієнтів поділили на три рівні групи по 12 осіб.

Середній вік у групі природного сну становив $30,67 \pm 8,89$ років, у групі з пропофолом — $36,75 \pm 4,78$ років, а в групі з дексмедетомідином — $37,42 \pm 5,12$ років. Різниця між цими показниками не була статистично значущою ($p = 0,066$), тобто групи були зіставні за віком. Співвідношення чоловіків і жінок також не відрізнялося достовірно ($p = 0,787$).

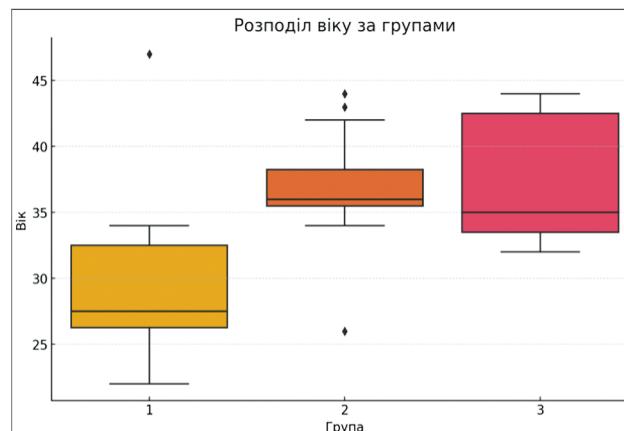


Рис. 1. Розподіл груп за віком

За результатами оцінки тривалості процедур найвищі показники були у групі природного сну — $31,17 \pm 2,02$ хв. У групі з пропофолом процедура тривала в середньому $21,08 \pm 4,45$ хв., а найкоротший час спостерігався при використанні дексмедетомідину — $17,83 \pm 3,00$ хв. Виявлені відмінності між групами були статистично значущими ($p < 0,001$), що свідчить про вплив обраного методу седації на тривалість дослідження.

Серед можливих ускладнень найчастіше фіксувалися апніє та брадикардія. Апніє виникало у 5 пацієнтів у групі з пропофолом (41,67 %) та у 2 пацієнтів з групи дексмедетомідину (16,67 %), але ця різниця не була статистично значущою ($p = 0,112$). Брадикардію зареєстровано в одного пацієнта в групі пропофолу (8,33 %) та у трьох у групі дексме-

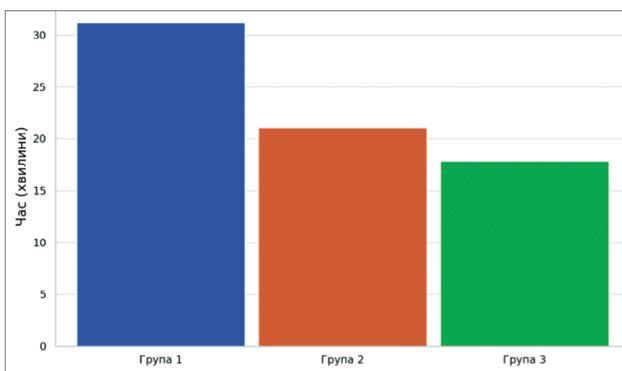


Рис. 2. Середній час проведення процедури у групах

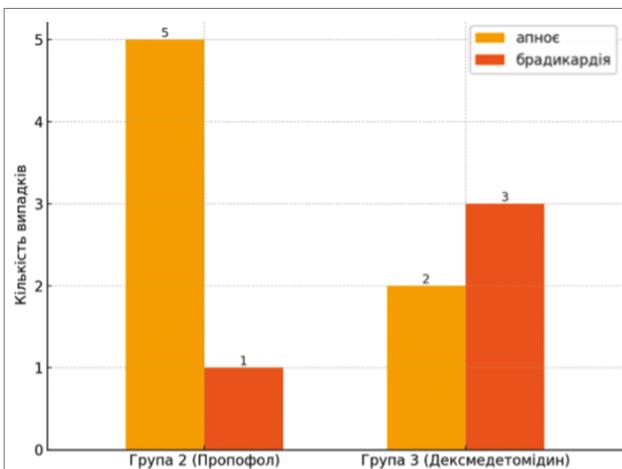


Рис. 3. Кількість ускладнень у вигляді апноє або брадикардії у групах 2 та 3

детомідину (25,0 %) ($p = 0,273$). У жодному випадку не виникало тяжких ускладнень, які потребували переривання процедури.

Аналіз зон обструкції показав, що найчастіше спостерігалась передньо-задня форма обструкції. Вона фіксувалася у 7 пацієнтів (58,3 %) у групі з дексмедетомідином, у 5 (41,7 %) — у групі пропофолу та у 4 (33,3 %) — при природному сні. Обструкція на рівні язика, надгортанника або язичка спостерігалась рідше. Наприклад, надгортанникова форма зустрічалась у 3 пацієнтів (25,0 %) з групи дексмедетомідину, у 4 (33,3 %) з групи пропофолу та у 5 (41,7 %) — у групі природного сну. Під'язичний мигдалик було виявлено лише в одному випадку — у групі природного сну (16,7 %). Отримані дані дозволяють припустити, що використання дексмедетомідину сприяє скороченню тривалості обстеження без підвищення частоти побічних ефектів, а виявлені варіанти обструкції відповідають клінічним спостереженням.

Цей аналіз показує, що натуральна сліп ендоскопія, як і медикаментозні методики виявили декілька основних причин храпу серед пацієнтів, при цьому передньо-задня обструкція була найпоширенішою. Також неоднорід-

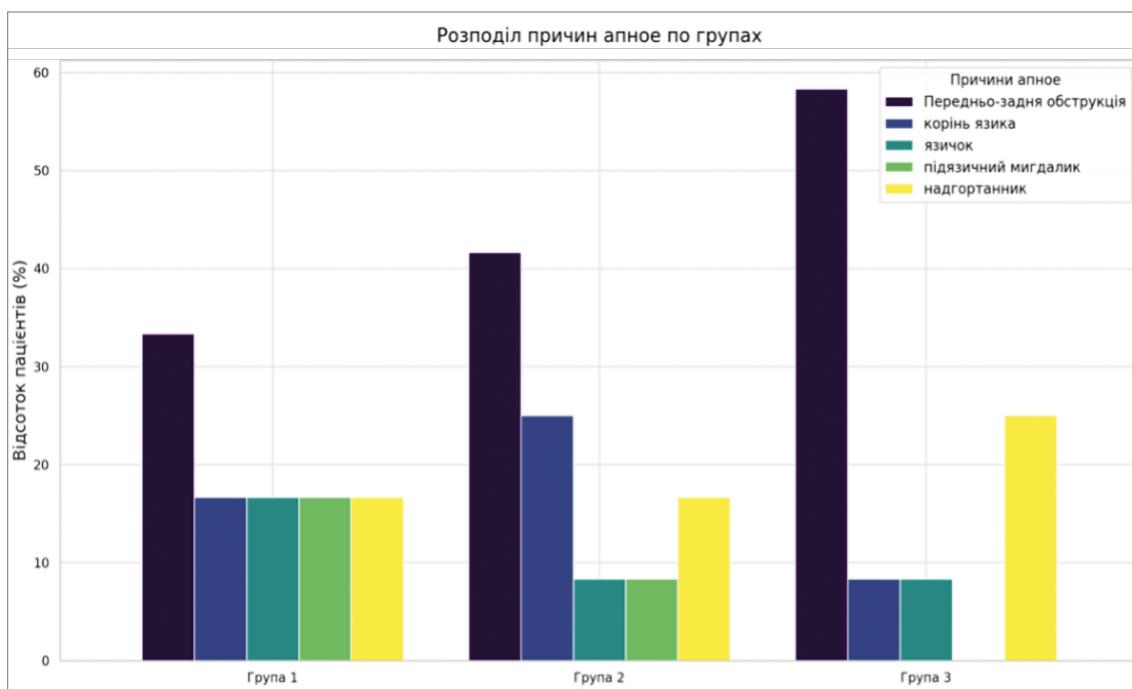


Рис. 4. Розподіл основних причин храпу та обструктивного сонного апноє по групах

ність причин зростала у групах з медикаментозною індукцією, через що можливо говорити о більш специфічній діагностиці причин обструктивного апноє у цих пацієнтів.

Обговорення

В певному обсязі методика природньої сліп-ендоскопії вважається «золотим стандартом» діагностики. Але незважаючи на це, ця методика має певні недоліки.

Обструктивне апноє сну залишається поширеним станом, який суттєво впливає на якість життя та асоціюється з рядом серйозних ускладнень, зокрема серцево-судинними подіями, когнітивними порушеннями та метаболічними розладами [1–3]. Одним із ключових моментів для вибору правильної тактики лікування є точне визначення рівня обструкції дихальних шляхів, що досягається за допомогою сліп-ендоскопії [4].

У нашому дослідженні ми порівнювали три підходи до виконання цієї процедури — під час природного сну, під седацією з пропофолом та з використанням дексмедетомідину. Основна відмінність полягала в тому, що медикаментозно-індуктований сон дозволяє досягти більш стабільного і передбачуваного стану пацієнта, що позитивно впливало на тривалість втручання та комфорт лікаря.

Використання дексмедетомідину показало найменшу тривалість процедури — близько 18 хвилин, що майже вдвічі менше, ніж у випадку природного сну. Такий результат, імовірно, пояснюється більш керованим рівнем седації та меншою потребою в корекції позиції пацієнта або зупинках через пробудження. Подібні дані отримували й інші автори: зокрема, за результатами дослідження Mahmoud et al. [5], дексмедетомідин забезпечував стабільну седацію з мінімальним пригніченням дихання, що робило його зручним для процедур у дихальних шляхах.

Щодо безпеки, ми не виявили достовірної різниці у частоті побічних ефектів між групами. Хоча у групі пропофолу частіше траплялись епізоди апноє, а у групі дексмедетомідину — брадикардія, жоден із випадків не потребував переривання втручання чи додаткових реанімаційних заходів. Це співвідноситься з даними літератури, де дексмедетомі-

дин зазвичай асоціюється з менш вираженим дихальним пригніченням [5–6], але має ризик впливу на ритм серця [7].

Цікавим також є розподіл типів обструкції. Передньо-задня форма виявилася найпоширенішою у всіх групах, однак при застосуванні дексмедетомідину вона фіксувалась частіше. Це може бути пов’язано з кращим розслабленням м’яких тканин без надмірної депресії тонусу, яка часто спостерігається при застосуванні пропофолу. У групі природного сну спектр варіантів був ширший, але сам процес спостереження був менш контролюваним і більш чутливим до пробудження пацієнта [8–9].

Загалом, результати дослідження підтверджують, що дексмедетомідин може бути ефективним і безпечним препаратом для проведення медикаментозно-індукованої сліп-ендоскопії у пацієнтів з підозрою на обструктивне апноє сну. Він дозволяє скоротити тривалість процедури, забезпечити кращий контроль над станом пацієнта та зберегти високу якість візуалізації анатомічних структур [10–11].

Висновки

Проведений аналіз показав, що метод анестезії суттєво впливає на тривалість процедури: використання дексмедетомідину забезпечувало найкоротший час втручання (17.83 ± 3.00 хвилин) порівняно з пропофолом та натуральною сліп-ендоскопією.

Аналіз ускладнень не виявив статистично значущої кореляції між методом анестезії та частотою апноє ($r = 0.063$, $p > 0.74$) або брадикардії ($r = 0.288$, $p > 0.12$). Виявлені ускладнення у вигляді брадикардії та апноє частіше зустрічалися в групах з пропофолом і дексмедетомідином, у порівнянні з природною ендоскопією.

У групі з дексмедетомідином причини храпу та обструкції виявилися більш неоднорідними, що може свідчити про вищу чутливість та специфічність цього методу для диференціальної діагностики.

Фінансування

Виконання даного дослідження та написання рукопису було здійснено без зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0003-4861-161X](https://orcid.org/0009-0003-4861-161X) (B, C, D) Dmytro Zin

[0000-0002-7894-359X](https://doi.org/10.27866/2786-6661-2025-3-157-0000-0002-7894-359X) (A, C, E, F)

Tetiana Shydlovska

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Caporale M, Palmeri R, Corallo F, Muscarà N, Romeo L, Bramanti A, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a descriptive review. *Sleep Breath*. 2021;25:29–40.
2. De Araujo Dantas AB, Gonçalves FM, Martins AA, Alves GÂ, Stechman-Neto J, Corrêa CDC, et al. Worldwide prevalence and associated risk factors of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and meta-regression. *Sleep Breath*. 2023;27:2083–109.
3. Campos LGN, Pedrosa BH, Cavalcanti RVA, Stechman-Neto J, Gadotti IC, De Araujo CM, et al. Prevalence of temporomandibular disorders in musicians: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil*. 2021;48:632–42.
4. Abraham EJ, Bains A, Rubin BR, Cohen MB, Levi JR. Predictors of a Normal Sleep Study in Healthy Children with Sleep Disordered Breathing Symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2021;130:1029–35.
5. Xu Z, Wu Y, Tai J, Feng G, Ge W, Zheng L, et al. Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2020;49:11.
6. Hakan C, Gulay D. Association of presence and severity of Obstructive sleep apnea syndrome with accident risk in city bus drivers. *J Pak Med Assoc*. 2020;1–15.
7. Cho ER, Kim H, Seo HS, Suh S, Lee SK, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res*. 2013;22:452–8.
8. Zacharias HU, Weihs A, Habes M, Wittfeld K, Frenzel S, Rashid T, et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Brain White Matter Hyperintensities in a Population-Based Cohort in Germany. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2128225.
9. Godoy PH, Nucera APCDS, Colcher ADP, de-Andrade JE, Alves DDSB. Screening for obstructive sleep apnea in elderly: performance of the Berlin and STOP-Bang questionnaires and the Epworth Sleepiness Scale using polysomnography as gold standard. *Sleep Sci*. 2022;15:203–8.
10. Van Den Bossche K, Van De Perck E, Kazemeini E, Willemen M, Van De Heyning PH, Verbraecken J, et al. Natural sleep endoscopy in obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2021;60:101534.
11. Vroegop AV, Vanderveken OM, Verbraecken JA. Drug-Induced Sleep Endoscopy: Evaluation of a Selection Tool for Treatment Modalities for Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*. 2020;99:451–7.
12. Matarredona-Quiles S, Martínez-Ruiz-de-Apodaca P, Vaz De Castro J, González-Turienzo E, Cammaroto G, Carrasco-Llatas M. Comparing upper airway awake exploration, drug-induced sleep endoscopy and natural sleep—a systematic review. *J Oral Maxillofac Anesth*. 2024;3:12–12.
13. Van Den Bossche K, Van De Perck E, Wellman A, Kazemeini E, Willemen M, Verbraecken J, et al. Comparison of Drug-Induced Sleep Endoscopy and Natural Sleep Endoscopy in the Assessment of Upper Airway Pathophysiology During Sleep: Protocol and Study Design. *Front Neurol*. 2021;12:768973.
14. Di Bari M, Colombo G, Giombi F, Leone F, Bianchi A, Colombo S, et al. The effect of drug-induced sleep endoscopy on surgical outcomes for obstructive sleep apnea: a systematic review. *Sleep Breath*. 2024;28:859–67.
15. Chen Y-T, Sun C-K, Wu K-Y, Chang Y-J, Chiang M-H, Chen I-W, et al. The Use of Propofol versus Dexmedetomidine for Patients Receiving Drug-Induced Sleep Endoscopy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021;10:1585.
16. Viana A, Estevão D, Zhao C. The clinical application progress and potential of drug-induced sleep endoscopy in obstructive sleep apnea. *Ann Med*. 2022;54:2908–19.

Drug-Induced Sleep Endoscopy as an Effective Diagnostic Tool for Obstructive Sleep Apnea

Dmytro Zin, Tetiana Shydlovska

Professor O.S. Kolomiichenko Institute of Otolaryngology, National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Corresponding author:

Dmytro Zin

Email: Dmitriy.zin94@gmail.com

+380931251191

Abstract: *sleep-disordered breathing, particularly obstructive sleep apnea, is a prevalent condition characterized by partial or complete upper airway collapse during sleep. It may lead to hypoxemia, sleep fragmentation, and the development of comorbid conditions. An effective method for identifying the site and nature of obstruction is drug-induced sleep endoscopy, which can be performed either during natural sleep or under pharmacological sedation. The aim of this study was to assess the diagnostic value of drug-induced sleep endoscopy using dexmedetomidine. The study included 36 patients aged 22 to 47 years, divided into three groups: natural sleep (n=12), sedation with propofol (n=12), and sedation with dexmedetomidine (n=12). The shortest procedure duration was recorded in the dexmedetomidine group (17.83±3.00 min), compared to the natural sleep group (31.17±2.02 min). The frequency of complications, such as apnea or bradycardia, did not differ significantly between groups. These findings suggest that drug-induced sleep endoscopy using dexmedetomidine is an effective and safe alternative that reduces examination time without increasing the risk of adverse events.*

Key words: [Sleep Apnea](#); [Endoscopy](#); [Dexmedetomidine](#); [Conscious Sedation](#); [Airway Obstruction](#); [Sleep Stages](#); [Diagnosis](#); Obstructive; Differential.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 632.9:631.95:349.6(4+477)
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.32-39](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.32-39)

Європейські та українські вимоги до реєстрації біофунгіцидів: регуляторні відмінності та шляхи гармонізації

Олександр Гринзовський¹, Анастасія Гринзовська², Руслан Коваль³,
Олена Вавріневич⁴

¹ Аспірант інституту оцінки відповідності, гігієни та екології НМУ імені О.О.Богомольця

² Доктор філософії, дослідниця в довідково-дослідній лабораторії з мікології, Національний центр мікробіології, Інститут охорони здоров'я імені Карлоса III, Мадрид, Іспанія

³ Директор державного підприємства "Комітет з питань гігієнічного регламентування Міністерства охорони здоров'я України"

⁴ Професор, д.мед.н., професор кафедри гігієни та екології НМУ імені О.О.Богомольця

Corresponding Author:

Oleksandr Hrynzovskyi

Aleksandr.grin.ua@gmail.com

Анотація: біофунгіциди, що базуються на мікроорганізмах та їхніх метаболітах, дедалі частіше розглядаються як альтернатива хімічним фунгіцидам у сільському господарстві та медицині в рамках концепції One Health. Європейський Союз у 2022 році ухвалив комплекс оновлень до Регламенту (EC) № 1107/2009 (Regulations (EU) 2022/1438–1441), які визначили спеціальні критерії для мікроорганізмів і уніфіковані принципи оцінювання. Водночас в Україні чинний закон «Про пестициди і агрохімікати» та Порядок № 295 (1996), які не містять специфічних положень для регламентації мікробних засобів захисту рослин, що створює бар'єри для реєстрації та використання сучасних біофунгіцидів. У статті ми порівнюємо вимоги ЄС і України до реєстрації біофунгіцидів, ідентифікуємо ключові розриви (ідентифікація штамів/WGS, оцінка antimікробної резистентності, метаболіти, якість виробництва, принципи «низького ризику», перехідні положення), та пропонуємо шляхи імплементації на основі концепції One Health. Гармонізація українських вимог із регламентами ЄС дозволить забезпечити прозору реєстрацію біофунгіцидів, підвищити безпеку для здоров'я людини і довкілля, прискорити вихід низькоризикових біопрепаратів на ринок та змінити інтеграцію України в європейський простір регуляторних стандартів.

Ключові слова: біофунгіциди, регламенти ЄС, гармонізація стандартів, One Health, агрохімікати, резистентність, специфікація.

Вступ

Регуляторна система України у сфері пестицидів та агрохімікатів формувалася ще в середині 1990-х років і базується на Законі України «Про пестициди і агрохімікати» від

02.03.1995 № 86/95-ВР. Цей закон визначає порядок державної реєстрації, правила виробництва, транспортування, зберігання, застосування й утилізації пестицидів та агрохімікатів, встановлює права й обов'язки суб'єктів

господарювання та громадян, а також регламентує відповідальність за порушення вимог безпеки [1].

Розвиток практичних процедур реєстрації та контролю було закріплено у Постанові Кабінету Міністрів України № 295 від 04.03.1996, яка встановила порядок проведення державних випробувань, державної реєстрації та перереєстрації пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні [2]. Ця постанова залишається чинною (в редакції станом на 26.07.2024), хоча зазнавала численних змін та тимчасових втрат чинності [2].

Останні редакції українського базового закону враховують зміни 2004, 2005 і 2022 років, а також нову редакцію від 15.11.2024 (Закон № 4017-IX), спрямовану на гармонізацію з європейським підходом [1]. На практиці заявник проходить декілька етапів:

- I. планування державних випробувань (вибір уповноважених установ, розробка протоколів досліджень, оцінка ефективності, безпечності та залишків в об'єктах довкілля, а також за потреби – впливу на ентомофауну й ґрунтові мікробіоми);
- II. формування досьє на державну реєстрацію (опис формуляції та допоміжних речовин, токсикологічна й екотоксикологічна оцінки, ризик для користувача і довкілля, умови застосування, етикетка, результати досліджень залишків для визначення максимально допустимих рівнів у харчових культурах);
- III. експертні процедури, що координуються Міністерством економіки, довкілля та сільського господарства України як компетентним органом;
- IV. внесення препарату до Державного реєстру засобів захисту рослин і дозвіл на ринок у разі позитивного висновку.

Окремо для органічного сектору виробники мають звіряті препарати з Переліком дозволених речовин для органічного виробництва, який затверджується відповідними підзаконними актами на виконання Закону

України «Про основні принципи та вимоги до органічного виробництва, обігу та маркування органічної продукції» [3].

Таким чином, хоча Україна має формалізовану систему державної реєстрації засобів захисту рослин, у ній досі відсутні спеціалізовані процедури для біофунгіцидів (зокрема, на основі мікроорганізмів), які у Європейському Союзі регламентуються новітніми положеннями, прийнятими у 2022 році. Це створює бар'єри для гармонізації із сучасними підходами, що базуються на концепції One Health.

Мета

Здійснити порівняльний аналіз регуляторних вимог ЄС та України щодо біофунгіцидів і виділити шляхи гармонізації.

Матеріали і методи

Проаналізовано нормативно правові документи ЄС та України щодо використання біофунгіцидів. Виконано порівняльний правовий аналіз, контент-аналіз нормативних документів, синтез з точки зору концепції One Health.

У роботі використано методи концептуального моделювання, бібліосемантичний, аналізу й синтезу.

Результати

Результати дослідження показали, що нормативно-правова база ЄС щодо біофунгіцидів побудована за чіткою ієархією, яка охоплює загальні положення, спеціалізовані доповнення для мікроорганізмів і допоміжні документи. Така структура дає змогу забезпечити прозорість і послідовність у процедурі реєстрації та оцінювання мікробних засобів захисту рослин. Схематично ця система представлена на Рисунку 1.

Структура європейських нормативних актів, відображена на рисунку 1, задає трирівневу логіку регулювання: базові положення Регламенту (ЕС) №1107/2009, специфічні доповнення пакету 2022 року (Регламенти 2022/1438–1441), а також супутні документи, що створюють загальний контекст (добрива, органічне виробництво, сталій розвиток, харчова безпека). Ця багаторівнева система не обмежується декларативними вимогами, а безпосередньо формує практичні критерії,

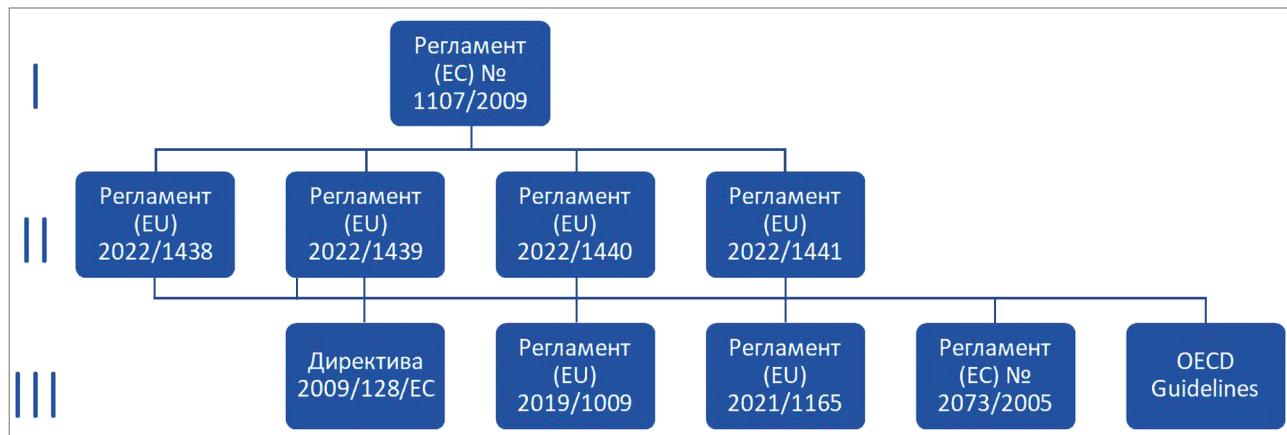


Рисунок 1. Структура європейських актів щодо біофунгіцидів: I – базовий регламент; II – спеціальні доповнення (2022 рік, «пакет для мікроорганізмів»); III – супутні документи

які заявник повинен виконати при підготовці досьє на біофунгіцид.

Інакше кажучи, нормативний «каркас» (Рис. 1) трансформується у конкретні блоки інформації, що підлягають обов'язковій перевірці: ідентичність і стабільність мікроорганізму, оцінка патогенності та інфекційності, токсикологічна і алергенна безпека для людини, ризики поширення antimікробної резистентності, аналіз метаболітів, а також екологічна оцінка впливу на нецільові організми. Саме ці елементи, деталізовані у пакеті Регламентів 2022/1438–1441, узагальнено показані на рисунку 2, як практичні складові досьє. Таким чином, взаємозв'язок між дво-

ма рівнями – «нормативною структурою» та «практичними вимогами» – демонструє, як європейські стандарти забезпечують повний цикл регулювання: від закону до лабораторних і польових досліджень, які включаються у матеріали заявника.

Практичні елементи, наведені на рисунку 2, відображають основні блоки даних, які відповідні регуляторні органи в ЄС вимагають від заявників при підготовці досьє на мікробні засоби захисту рослин. Саме вони визначають «мікробну специфіку» пакету Регламентів ЄС 2022/1438–1441: ідентифікація штаму, перевірка його стабільності та якості виробництва; оцінка патогенності,



Рисунок 2. Практичні елементи досьє на мікробні засоби захисту рослин (біофунгіциди) за логікою пакета ЄС 2022/1438–1441

інфекційності, токсичності та алергенності (безпека для людини); аналіз ризиків передачі генів антимікробної резистентності; визначення потенційно небезпечних метаболітів; а також комплексна оцінка екологічної безпеки та впливу на нецільові організми.

У свою чергу, українська нормативна база поки що не деталізує ці блоки настільки глибоко: реєстрація біофунгіцидів здійснюється

за загальними правилами для пестицидів, що створює певні прогалини у сфері оцінки мікробних препаратів. Тому у таблиці 1 подано порівняння ключових європейських регламентів і відповідних українських актів, що демонструє, які саме елементи вже гармонізовані, а які ще потребують доопрацювання на рівні законодавства та підзаконних документів.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика наповнення досьє на мікробні засоби захисту рослин (біофунгіциди) за логікою європейських та українських нормативних документів

Ключові регламенти ЄС (1107/2009, 2019/1009, 2021/1165, 2022/1438–1441, 2073/2005, Директива 2009/128/ЕС)	Закон № 86/95-ВР «Про пестициди і агротехніку», Постанова КМУ № 295/1996, санітарні правила, накази МОЗ і Мінагрополітики
I. Ідентичність мікроорганізму та контроль якості виробництва	
Встановлюють вимоги до ідентифікації штамів, генетичної стабільності, чистоти культур; контроль партій на етапі виробництва	Вимагає реєстрацію та токсикологічну оцінку, але немає окремого блоку для молекулярної ідентифікації чи геномного секвенування; контроль якості виробництва регулюється загальними ДСТУ та техрегламентами
II. Безпека для людини: патогенність/інфекційність, токсигенність, алергенність	
Обов'язкові тести на патогенність, алергенність, токсини/метаболіти	Оцінюється токсикологічні властивості та безпечність для людини, але системної оцінки алергенності на рівні мікроорганізму відсутня, оцінка патогенності не корелює з європейськими підходами
III. Антимікробна резистентність (AMR) і передача генів	
Прописана оцінка здатності переносити гени резистентності, співвіднесення з медично значущими антибіотиками	Немає в законодавстві; AMR розглядається лише у ветеринарії та медицині, не в контексті біофунгіцидів
IV. Метаболіти, що викликають занепокоєння (MoC)	
Обов'язковий скринінг та оцінка небезпечних метаболітів	Вимоги стосуються лише залишкових кількостей діючих речовин у продуктах харчування; спеціального поняття MoC немає
V. Екологічна безпека й нецільові організми	
Комплексна оцінка впливу на ґрунт, воду, запилювачів, птахів, риб	Наявність вимоги «екологічної експертизи», але немає деталізації щодо тестів на нецільові організми
VI. Ефективність і «уніформні принципи»	
Адаптує єдині принципи оцінки та авторизації препаратів з мікроорганізмами, доказ ефективності з урахуванням резистентності та фітотоксичності	Дослідження ефективності проводять уповноважені інституції, але критерії «уніформності» відсутні, застосовуються нац. методики
VII. Продуктовий рівень (PPP): специфікації, зберігання, маркування	
Наявні мікробіологічні критерії для продуктів та вимоги до стабільності, маркування	Згідно вимог етикетка має містити склад і клас небезпеки, але відсутні специфічні вимоги до стабільності мікробних засобів

Закінчення табл. 1.

Ключові регламенти ЄС (1107/2009, 2019/1009, 2021/1165, 2022/1438–1441, 2073/2005, Директива 2009/128/EC)	Закон № 86/95-ВР «Про пестициди і агрохімікати», Постанова КМУ № 295/1996, санітарні правила, накази МОЗ і Мінагрополітики
VIII. Перетин із добривами/біостимуляторами	
Правила для ринку добрив і біостимуляторів Вимоги до органічного виробництва та переліки дозволених засобів	Постанова про органічне виробництво; біостимулятори регулюються частково
IX. Адміністративна рамка та офіційний контроль	
Наявна прозора система взаємного визнання, EFSA, Єврокомісія	Наявний порядок реєстрації пестицидів і агрохімікатів; контроль здійснюють МОЗ, Мінагрополітики та Держпродспоживслужба, однак гармонізація з європейськими структурами відсутня

Порівняльний аналіз, наведений у таблиці 1, демонструє, що українська процедура реєстрації біофунгіцидів наразі базується переважно на загальних підходах до пестицидів, тоді як європейська модель передбачає деталізовані вимоги саме для мікроорганізмів, включаючи оцінку метаболітів, ризиків антимікробної резистентності та впливу на нецільові організми. Ці відмінності визначають ті блоки даних, які необхідно додати до досьє, щоб воно відповідало сучасним європейським стандартам.

З урахуванням цього виникає потреба у практичному інструменті для заявника — своєрідному «чек-листі», що допоможе систематизувати ключові елементи досьє за логікою пакета Регламентів ЄС 2022/1438–1441. Такий підхід дає змогу не лише забезпечити відповідність майбутнім національним вимогам, але й підготувати досьє до потенційної експертизи на рівні ЄС.

Нами було розроблено практичний перелік інформації, яку варто включати до досьє на мікробні засоби захисту рослин, з урахуванням актуальних європейських вимог на основні блоки даних, які регулятори в ЄС вимагають від заявників при підготовці досьє на мікробні засоби захисту рослин:

1. Ідентичність мікроорганізму та контроль якості виробництва.

Повний паспорт штаму (таксономія/депозитарій), опис виробництва, специфікації на

титр/життєздатність, перелік і ліміти домішок, валідовані аналітичні/культурні/молекулярні методи для ідентифікації штаму та виявлення контамінацій, протоколи стабільноті в зберіганні.

2. Безпека для людини: патогенність/інфекційність, токсигенність, алергенність.

Дані *in vitro/in vivo* щодо інфекційності/патогенності, температурних/рН-порогів росту, виживання на шкірі/слизових, імунобезпеки, а також огляд літератури (QPS/історія безпечного використання — якщо є).

3. Антимікробна резистентність (AMR) і передача генів.

Геномні дані/панелі резистентності, належним чином інтерпретовані (WGS, наявні AMR-касети), оформлені оцінка горизонтального переносу (HGT) + план мінімізації ризику (умови застосування, щоб уникнути селекційного тиску).

4. Метаболіти, що викликають занепокоєння (MoC).

Перелік/ідентифікація метаболітів, план/результати пошуку залишків у врожаї, токсикологічні орієнтири (NOAEL/референтні рівні) для ключових метаболітів або обґрунтування «неактуальності» (за низької експозиції).

5. Екологічна безпека й нецільові організми.

Дані про виживання/зникнення в ґрунті/воді/на рослині, результати НТО-тестів

(бджоли/ентомофауна, дощові черв'яки, водні безхребетні), модельні оцінки експозицій.

6. Ефективність і «уніформні принципи».

Польові/лабораторні досліди, протоколи резистентності, рекомендації щодо IPM-інтеграції на етикетці.

7. Продуктовий рівень (Plant Protection Products): специфікації, зберігання, маркування.

Дані стабільності (за заявленого строку й температур), мікробіологічні критерії партій, інструкції/обмеження застосування, інформація про ЗІЗ/інтервали безпечного виходу.

8. Чітке формулювання функції продукту

Однозначне визначення призначення, сферу застосування та механізм дії продукту (наприклад, біоцид чи засіб захисту рослин), щоб уникнути правової невизначеності та регуляторного конфлікту між режимами. Це дозволяє обрати правильний шлях реєстрації та уникнути «провалу» між нормативними підходами.

9. Адміністративна рамка та офіційний контроль

Формування прозорої системи державних органів, відповідальних за реєстрацію, оцінку, моніторинг та інспекційний контроль; забезпечення міжвідомчої взаємодії та відповідальності на всіх етапах життєвого циклу продукту.

10. Синхронізація процедур обґрунтування MRL (максимально допустимих залишків)/мікробіологічних критеріїв

Гарантую безпечність харчових продуктів та дозволяє уникнути технічних торгових бар'єрів при виході на ринок Європейського Союзу.

Обговорення

В Україні поки що відсутні виокремлені та деталізовані вимоги саме для мікроорганізмів, як активних речовин та препаратів на їх основі. Чинні документи або подають загальну дефініцію «мікробного препарату» (наприклад, у вказівках МОЗ 2004 р.), або ж виводять мікробіологічні пестициди за межі «хімічної» гігієнічної класифікації (ДСанПіН 8.8.1.2.002-98). У результаті базова процедура реєстрації для біофунгіцидів сьогодні фактично ідентична до загальної процедури для всіх засобів захисту рослин за постановою

КМУ № 295 [2], із додатковим застосуванням санітарних та харчових норм, зокрема через наказ МОЗ № 966 (гігієнічна регламентація) та наказ МОЗ № 625 (встановлення МДР) [4,5]. Відсутність спеціалізованих положень становить ключову регуляторну прогалину порівняно з ЄС, що може призводити до неповної оцінки ризиків (зокрема щодо токсичних метаболітів і передачі генів антимікробної резистентності), а також ускладнює експортні перспективи.

На відміну від України, у ЄС після ухвалення «пакета 2022» (Регламенти 2022/1438–1441) [8–11] сформовано цілісний підхід до мікробних активних речовин і препаратів: визначені критерії затвердження, вимоги до даних щодо метаболітів і мобільності генів резистентності, спеціалізовані методики випробувань ефективності та єдині принципи авторизації. Це забезпечує системне врахування біологічної природи мікроорганізмів, чітке управління ризиками для здоров'я людини й довкілля та відповідність стратегії «Від ферми до виделки» (Farm to Fork) [12].

Водночас нормативний каркас України вже значною мірою гармонізовано з правом ЄС: термінологія, інститути, інтегрований захист рослин (IPM), система офіційного контролю [1–3]. Подальше завдання полягає у впровадженні вимог до структури досьє, методик випробувань і критеріїв оцінки безпеки та ефективності за зразком пакету 2022/1438–1441. Відповідні урядові ініціативи щодо оновлення процедур державної реєстрації вже оприлюднені; очікується також розвиток цифрової системи «е-Пестициди» [13]. Їхнє прийняття закріпити практику, сумісну з регламентами (ЕС) № 283/2013 та № 546/2011 [6,7] у «мікробній редакції».

До моменту набуття чинності нових порядків заявникам доцільно вже зараз формувати досьє за європейськими стандартами (Reg. 283/2013, 284/2013, 2022/1438–1441) [6,9–11], включаючи GLP/GEP-випробування, дослідження залишків за моделлю EFSA PRIMo та документування відсутності патогенності й токсичних метаболітів відповідно до OECD-гайдів. Це дозволить безперешкодно пройти адаптовані національні процедури

та водночас забезпечить відповідність майбутнім вимогам для виходу на ринок ЄС.

Висновки

Наявна регуляторна система України забезпечує базовий рівень контролю за реєстрацією та застосуванням біофунгіцидів, проте відсутність окремих положень для мікроорганізмів створює суттєвий розрив із сучасними вимогами ЄС.

Ключовою відмінністю є неімплементовані положення пакету 2022/1438–1441, що регламентує ідентифікацію штамів, оцінку AMR та MoC, а також єдині принципи авторизації мікробних засобів захисту рослин.

Введення спеціальних мікробних вимог (аналог пакету 2022/1438–1441) дозволить гармонізувати оцінку безпечності й ефективності біофунгіцидів із європейськими стандартами, забезпечить прозорість і прискорить доступ до ринку «низькоризикових» продуктів.

Оновлення санітарних правил із урахуванням біобезпеки мікробних ЗЗР підвищить захист персоналу й довкілля, а також узгодить українські норми з сучасною практикою біобезпеки в ЄС.

Синхронізація процедур обґрунтування MRL/мікробіологічних критеріїв гарантує безпечності харчових продуктів і дає змогу уникнути торгових бар'єрів на ринку ЄС.

Прийняття окремого закону про біоциди (імплементація Biocidal Products Regulation)

чітко розмежує біоциди та засобів захисту рослин, зменшить правову невизначеність і дублювання регуляцій.

Розвиток електронних інструментів («е-Пестициди») забезпечить цифровий нагляд, моніторинг безпеки й прозорість ланцюга постачання, що є ключовим для концепції One Health.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету етики наукових публікацій (COPE). Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-2273-3331](https://orcid.org/0000-0002-2273-3331) (A, B, C, D,)

Anastasiia Hrynzovska

(A, B, C, D,) Oleksandr Hrynzovskiy

[0000-0002-4871-0840](https://orcid.org/0000-0002-4871-0840) (B, E, F) Olena Vavrinevych

(B, E, F) Ruslan Koval

A – Work concept and design; B – Data collection and analysis; C – Responsibility for statistical analysis; D – Writing the article; E – Critical review; F – Final approval of the article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верховна Рада України. Закон України «Про пестициди і агрохімікати» від 02 березня 1995 р. № 86/95-ВР (у редакції від 15.11.2024). Київ: ВРУ; 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/86/95-vr>
2. Кабінет Міністрів України. Постанова № 295 від 04 березня 1996 р. «Про затвердження Порядку проведення державних випробувань, державної реєстрації та перереєстрації пестицидів і агрохімікатів». Київ: КМУ; 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/295-96-p>
3. Верховна Рада України. Закон України «Про основні принципи та вимоги до органічного виробництва, обігу та маркування органічної продукції» від 10 липня 2018 р. № 2496-VIII. Київ: ВРУ; 2018. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/go/2496-19>
4. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 966 від 03.12.1998 «Про затвердження гігієнічної класифікації пестицидів». Київ: МОЗ; 1998.
5. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 625 від 04.04.2023 «Про затвердження Порядку встановлення максимального допустимих рівнів залишків пестицидів у харчових продуктах». Київ: МОЗ; 2023.
6. Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009. OJ L 93, 3.4.2013, p. 1.
7. Commission Regulation (EU) No 546/2011 of 10 June 2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 as regards uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products. OJ L 155, 11.6.2011, p. 127.
8. Commission Regulation (EU) 2022/1438 of 31 August 2022 amending Annex II to Regulation (EC) No 1107/2009 as regards specific approval criteria for micro-organisms. OJ L 227, 1.9.2022, p. 1.

9. Commission Regulation (EU) 2022/1439 of 31 August 2022 amending Regulation (EU) No 283/2013 as regards data requirements for micro-organisms. OJ L 227, 1.9.2022, p. 8.
10. Commission Regulation (EU) 2022/1440 of 31 August 2022 amending Regulation (EU) No 284/2013 as regards data requirements for plant protection products containing micro-organisms. OJ L 227, 1.9.2022, p. 12.
11. Commission Regulation (EU) 2022/1441 of 31 August 2022 amending Regulation (EU) No 546/2011 as regards specific uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products containing micro-organisms. OJ L 227, 1.9.2022, p. 70.
12. European Commission. Communication: A Farm to Fork Strategy for a fair, healthy and environmentally-friendly food system. COM/2020/381 final. Brussels: EC; 2020.
13. Міністерство захисту довкілля та природних ресурсів України. Проект цифрової системи «e-Пестициди». Київ: Міндовкілля; 2023.

European and Ukrainian Requirements for the Registration of Biofungicides: Regulatory Differences and Pathways to Harmonization

Oleksandr Hrynzovskiy¹, Anastasiia Hrynzovska², Olena Vavrinevych⁴, Ruslan Koval³

¹ PhD student, Department of Hygiene and Ecology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Researcher, Reference and Research Laboratory of Mycology, National Center for Microbiology, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

³ Director of the State Enterprise "Committee on Hygienic Regulation of the Ministry of Health of Ukraine"

⁴ MD, PhD, Professor, Department of Hygiene and Ecology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Oleksandr Hrynzovskiy

Aleksandr.grin.ua@gmail.com

Abstract: biofungicides based on microorganisms and their metabolites are increasingly considered as alternatives to chemical fungicides in agriculture and medicine within the framework of the One Health concept. In 2022, the European Union adopted a comprehensive set of updates to Regulation (EC) No 1107/2009 (Regulations (EU) 2022/1438–1441), which established specific approval criteria for microorganisms, new data requirements, and uniform principles of evaluation. At the same time, Ukraine continues to rely on the Law "On Pesticides and Agrochemicals" and Governmental Resolution No. 295 (1996), which lack specific provisions for microbial plant protection products, creating barriers to the registration and use of modern biofungicides. In this article, we compare the EU and Ukrainian requirements for the registration of biofungicides, identify key regulatory gaps (strain identification/WGS, antimicrobial resistance assessment, metabolites, manufacturing quality, "low-risk" principles, transitional provisions), and propose a stepwise roadmap for harmonization aligned with the One Health approach. Harmonizing Ukrainian requirements with EU regulations will enable transparent registration of biofungicides, enhance human and environmental safety, accelerate the market entry of low-risk bioproducts, and strengthen Ukraine's integration into the European regulatory framework.

Keywords: [One Health](#); [Agrochemicals](#); [Pesticides](#); [Regulation](#); [Fungi](#); biofungicides; EU regulations; harmonization of standards; resistance; specification.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 616.831-001.3:159.95**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.40-47](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.40-47)**

Received: January 20, 2025

Accepted: June 08, 2025

Features of cognitive impairments in different mechanisms of mild traumatic brain injury: a literature review

Kateryna Sarazhyna

Assistant Professor in the Department of Neurology and Neurosurgery,
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine.

Corresponding Author:

Kateryna Sarazhyna

E-mail: katasarazina@gmail.com
+380636252919

Abstract: in wartime, a significant number of military personnel and civilians experience mild traumatic brain injuries, which negatively affect their quality of life, social adaptation, and recovery rates. Functional limitations caused by mild traumatic brain injuries impact cognitive, motor, communicative, and social domains. This review aims to explore the impact of mild traumatic brain injury on the development of cognitive dysfunctions through a biblio-systematic analysis of scientific literature. The study utilizes data from PubMed, Scopus, and Web of Science to investigate the effects of mild traumatic brain injury on cognitive impairments. The article analyzes various mechanisms of mild traumatic brain injuries and their impact on cognitive functions. It characterizes the types of cognitive and behavioral impairments resulting from mild traumatic brain injuries, such as decreased attention, memory deficits, impaired executive functions, and reduced processing speed. Special attention is given to blast-induced trauma, which amplifies the consequences of mild traumatic brain injuries through the primary effects of the blast wave. The literature analysis identified pathophysiological mechanisms, including metabolic cascades, structural brain damage, and neurotransmitter imbalances. A decrease in prefrontal cortex activity and disruptions in connectivity with other brain regions were observed. The study found that recovery dynamics in mild traumatic brain injuries patients vary depending on factors such as age, recurrent injuries, and psychological conditions. Comorbidities like depression, sleep disturbances, and chronic pain can exacerbate recovery outcomes, while the level of education serves as an important predictor of cognitive recovery. The effectiveness of diagnosis and rehabilitation during wartime relies on the implementation of a comprehensive approach, including screening tests, neuroimaging methods, and rehabilitation programs. The article provides an in-depth review of tests for memory, attention, and executive functions, such as the Psychomotor Vigilance Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, and Stroop Test, as well as modern gamified rehabilitation programs like FitMi Home Therapy Program and ImPACT, which combine physical and cognitive exercises. Future research should focus on the development and improvement of methods for monitoring the condition of patients after mild traumatic brain injury, as well as the creation and adaptation of cognitive testing scales and programs for Ukraine. The primary aim is to enhance the quality of life of military personnel, facilitate their social adaptation, accelerate recovery after injury, and develop individualized rehabilitation programs.

Keywords: [Cognitive Dysfunction](#); [Brain Concussion](#); [Military Personnel](#); [Neurological Rehabilitation](#); [Explosions](#).

Introduction

The consequences of war-related injuries include the development of functional limitations in military personnel, which, according to the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF), manifest in six domains: cognitive, motor, self-care, interpersonal interactions and relationships, life activities, and participation in community life. The most significant impact has been observed in functional status cognitive (memory and concentration), communication, social, and life aspects [1,2]. Military personnel members with mild traumatic brain injury (mTBI) and blast injury (BI) more frequently report experiencing more pronounced cognitive impairments. These may persist significantly longer than in cases of impact-related mTBI that occurs due to direct mechanical contact of the head with an object [3,4].

Aim

To investigate the impact of mTBI on the development of cognitive impairments through a comprehensive review of the scientific literature.

Materials and Methods

A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. Identify scientific articles, systematic reviews, and randomized controlled trials related to the effects of mTBI on cognitive functions. Special attention was given to sources published within the last 5-10 years.

Review and discussion

mTBI can cause long-term physical, cognitive, behavioral, and emotional disorders [5].

Some studies suggest that trauma-induced impairments do not significantly differ based on whether they result from BI or other mechanisms. However, other research indicates that the primary blast component may play a crucial role in the development of cognitive and neuropsychological impairments [6].

Memory impairments can be persistent and may last up to four years after mTBI. Episodic memory deficits are characterized by slower learning rates, slowed cognitive processing, accelerated forgetting, impaired concentration, inconsistent and disorganized learning, diminished capacity for active or visual information encoding, and difficulty with

multitasking (divided attention). Notably, phasic alertness (defined as short-term readiness to respond) remains intact; however, memory, and attention span are often impaired. Additionally, mTBI can impact prospective memory, which is essential for an individual's ability to plan and execute future actions. It encompasses the ability to recall tasks or events that must be completed. Individuals with mTBI may encounter challenges in retrieving autobiographical memories, spatio-temporal information, and both fundamental and cultural knowledge, which may correspond to changes in executive function performance [7].

Acetylcholine is essential for the regulation of cognitive functions, such as learning, memory, and attentional processes. Cholinergic signals directed to the medial prefrontal cortex facilitate the modulation of attention processes, while projections to the hippocampus play a critical role in memory consolidation. In mTBI, as in neurodegenerative diseases, cholinergic system dysregulation occurs. In the first hours after injury, there is a massive release of acetylcholine, which is subsequently followed by a persistently decreased level. Additionally, there is a loss of cholinergic nuclei in the medial septal nucleus, the nucleus of the diagonal band of Broca, and the nucleus basalis of Meynert [8].

In cases of mTBI, changes have been noted in the prefrontal and temporal regions. One study found thinning of the prefrontal cortex, a condition that contributes to the development of depression. Notably, the most common cause of mTBI was identified as BI [9]. Military personnel who experience mTBI often suffer from prolonged sympathetic activation and chronic hypoactivity of the prefrontal cortex, which in turn contributes to the development of cognitive and psycho-emotional disorders [10]. Among the leading pathways most frequently affected, 41% of patients exhibited damage to the anterior part of the corona radiata, while 30% had damage to the uncinate fasciculus. The uncinate fasciculus is part of the ventrolateral limbic pathway, which connects the amygdala to the orbitofrontal cortex via the temporal pole. The amygdala is linked to the dorsomedial thalamus, which sends signals to the prefrontal cortex, hypothalamus, and autonomic cranial

nerve nuclei, establishing a connection with the autonomic nervous system. The uncinate fasciculus and the anterior limb of the internal capsule play a role in emotional behavior [6]. One study found working memory impairment in patients following mTBI and repeated blast injuries. This cognitive function is associated with the prefrontal and parietal cortices, which in affected individuals show increased activity during the task performance compared to non-injured individuals. The mechanism underlying memory impairments in mTBI involves the formation of pathological connections between these brain regions, as well as hypometabolism of the right parietal lobe [11,12].

In addition, common cognitive impairments following mTBI include attention deficits, reduced information processing speed, impaired fine motor speed, and executive dysfunction [13,14]. One study found that patients with mTBI and BI, based on fractional anisotropy data, exhibited white matter integrity disruptions, which correlated with poorer cognitive performance, particularly in planning, organization, and problem-solving. These functions typically recovered within 90 days, although in some cases, impairments persisted for a longer period [15]. The presence of BI in patients with mTBI was associated with slower information processing speed compared to non-blast-related mTBI [16]. One study noted that increased uptake of fluorodeoxyglucose in the left pallidum could serve as a non-invasive biomarker for identifying BI and associated executive dysfunctions. Studies indicate that cognitive functions did not significantly differ between groups that were exposed to explosions at close range (less than 30 feet) compared to those at greater distances [17,18]. However, several other studies have found that the intensity of the blast wave can significantly exacerbate the negative effects of mTBI, impacting key cognitive functions such as memory, reaction time, executive functions, selective attention, information processing speed, and sleep. Sub-threshold blast exposure (explosions that do not produce clinical mTBI symptoms) can also affect the brain and behavior, although the consequences are less pronounced than those

observed in clinical mTBI cases. Specifically, veterans exposed to blasts within 10 meters have exhibited impairments in immediate and delayed recall. Furthermore, the impact of mTBI on performance increases linearly with the intensity of the blast. Significant cognitive impairments following mTBI typically resolve within 3 to 12 months. However, in some cases, persistent attentional dysautonomia deficits and slowed information processing speed may continue for decades after the initial injury [17,19,20]. Explosions occurring within 10 meters have been associated with increased inflammatory responses in the brain, which correlate with neuropsychological impairments. Several key biomarkers have been identified across different pathological processes, including inflammation markers such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), and eotaxin-1, as well as a reduction in anti-inflammatory markers; neuronal degeneration markers: amyloid-beta 40/42, neuron-specific enolase, tau protein; axonal injury markers: light neurofilaments; neuroregeneration markers: brain-derived neurotrophic factor (BDNF) [21,22].

Improvement in basic cognitive functions, such as immediate attention and orientation, typically precedes the enhancement of more complex cognitive skills, such as problem-solving and executive functions, following mTBI, regardless of the mechanism of injury. Additionally, comorbid conditions such as depression and dysautonomia can contribute to mental fatigue, negatively affecting test performance. The risk of long-term cognitive impairments is higher in older adults and patients with recurrent mTBI, compared to other population groups. At the same time, level of education is considered the strongest predictor of cognitive function outcomes [7]. National researchers, such as Kurako Y.L., have studied memory function following mTBI and identified short-term memory impairments, particularly in patients aged 50–60 years. These deficits primarily impact the ability to memorize and recall information, with gradual improvement observed by the tenth day, although the recovery of recall processes tends to lag behind memorization [23].

Assessment of cognitive function in both military personnel and civilians is a widely used method for evaluating the condition following mTBI globally. Cognitive impairment tests are typically classified based on the specific cognitive subdomain they aim to assess [7,24]. Attention is a multidimensional concept, and while phasic alertness (the ability to respond quickly to stimuli) is largely preserved after mTBI, deficits in sustained attention (the ability to maintain prolonged focus) remain a topic of discussion. To evaluate attention, several standardized tests are commonly used: Conners Continuous Performance Test—3rd Edition (Conners CPT 3), which measures sustained attention and response inhibition; the Psychomotor Vigilance Test (PVT) assesses sustained attention; the Digit Span test evaluates auditory attention and working memory; the Test of Variables of Attention (TOVA) analyzes selective attention and reaction time variability; the Stroop Test examines cognitive flexibility; the Letter-Number Sequencing test assesses short-term memory and the ability to repeat information; and Cancellation tests are used to detect attention deficits associated with right hemisphere lesions [7].

Patients with mTBI often experience difficulties in recalling autobiographical episodes and spatiotemporal details, which correlate with executive function test performance. Several tests are commonly used to assess executive functions, including the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), which evaluates cognitive flexibility and the ability to switch between tasks; Tower of London Test (TOL), which assesses planning and problem-solving skills; Trail Making Test (TMT), designed to measure cognitive flexibility and information processing speed; Stroop Color and Word Test, which examines cognitive inhibition by requiring participants to name the color of printed words rather than reading the words themselves; Delis-Kaplan Executive Functions System, which provides a comprehensive evaluation of both verbal and non-verbal aspects of executive functions [7].

Halalmeh identified the primary tests for memory assessment, including the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT),

Hopkins Verbal Learning Test (HVLT), and California Verbal Learning Test (CVLT), which are used to evaluate verbal learning, specifically the ability to memorize and recall word lists; Wechsler Memory Scale (WMS) provides a comprehensive assessment of visual, verbal, and working memory; Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R) is designed to analyze visual learning and memory, while the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) assesses visual memory and visuospatial abilities through tasks requiring the reproduction of a complex figure [7].

To assess visuospatial functions, several tests are commonly used, including the Block Design Test, which evaluates a patient's ability to construct figures using cubes; the Facial Recognition Test, designed to analyze the ability to recognize faces and emotions; Visual Form Discrimination Test, which measures the ability to distinguish shapes among similar ones; Benton Visual Retention Test, which assesses visual memory through image reproduction; Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), which analyzes organizational abilities and the ability to reproduce complex figures; Judgment of Line Orientation Test (JLO), aimed at assessing spatial orientation of lines; Visual Object and Space Perception Battery (VOSP), which evaluates the ability to perceive and process spatial information about objects. For the assessment of language functions, the following tests are commonly used: the Boston Naming Test (BNT), which evaluates expressive language and object-naming ability; the Controlled Oral Word Association Test (COWAT), which measures verbal fluency; the Retain-Indiana Aphasia Screening Test, aimed at detecting language deficits such as difficulties in reading, writing, and oral speech; the Word Fluency Test, which analyzes verbal agility through tasks requiring naming words from specific categories; the Multilingual Aphasia Examination, which determines the degree and type of aphasia; the Token Test, which assesses language comprehension and semantic memory; and the Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT), which evaluates receptive vocabulary by matching images to spoken words [7].

One of the most commonly used tests in neuropsychological assessment is the Mini-Mental State Examination (MMSE), which evaluates general cognitive functions by assessing orientation, attention, memory, language, and visuospatial abilities. The Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) is often used to measure the speed of processing new information and is frequently employed to track cognitive functions over time [7,24].

Despite the extensive research on cognitive functions, several programs now allow for screening assessments of cognitive impairments across multiple domains simultaneously. For example, Automated Neuropsychological Assessment Metrics version 4 (ANAM4) is used to assess attention, processing speed and reaction time; BrainCheck is a mobile application that evaluates attention and executive functions through interactive games; Central Nervous System (CNS) Vital is a test designed to measure cognitive flexibility; Immediate Post-Concussion Assessment and Cognitive Testing (ImPACT) serves as a screening tool for post-mTBI assessment [7,25].

The QuickImPACT (QT) test is a shorter version of the ImPACT neurocognitive test, conducted via an iPad app and taking approximately 5–7 minutes to complete. The advantages of this test include its speed, accessibility, and the ability to assess neurocognitive functions without the need for bulky technical equipment. The test battery includes subtests such as Symbol Match, Three Letters, and Attention Tracker, with results presented in percentile ranks adjusted for age and gender. The final score provides percentages for motor speed, attention tracker, and memory. This battery of tests is specifically designed for the assessment of mTBI [26,27].

The gamified rehabilitation platform FitMi Home Therapy Program combines physical and cognitive therapy and serves as a rehabilitation program aimed at improving motor and cognitive outcomes in patients with mTBI. Tasks related to verbal fluency, which involve generating new information, indicate that patients with mTBI typically demonstrate reduced productivity, producing fewer items per minute and showing a tendency toward repetitive and stereotypical

responses, reflecting limitations in cognitive flexibility. Furthermore, test results highlight impairments in various aspects of social cognition, such as emotion perception and empathy [7].

Instrumental diagnostic methods are widely used to study cognitive functions after mTBI. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) helps detect reduced activity of the prefrontal cortex during cognitive tasks and planning processes [7]. For example, one study found that men and women with post-traumatic stress disorder (PTSD) exhibited increased bilateral amygdala activation in response to images of fearful facial expressions [28]. Diffusion tensor imaging (DTI) and tractography have revealed weakened neural connections between the prefrontal cortex and other brain regions in individuals with mTBI [7]. However, in Ukraine, there is limited data on the use of such tests in military personnel.

Conclusion

In the current wartime conditions, a significant number of military personnel and civilians are experiencing mTBI. However, cognitive function assessment is often overlooked due to time limitations, the large number of affected individuals, and limited experience. This issue leads to a significant reduction in the effectiveness of the rehabilitation process, which in turn negatively impacts the quality of life, social adaptation, and recovery rate. The utilization of modern tools, including neuropsychological tests and assessment programs, can provide more accurate diagnostics and patient monitoring, facilitating the development of personalized rehabilitation programs. Future research should focus on the development and adaptation of cognitive testing scales and programs to better address the specific needs of patients in Ukraine.

Funding

This article did not receive any external funding.

Conflict of interests

None declared.

Consent to publication

Our review article did not involve the use of personal patient data; therefore, obtaining consent for publication was not required.

ORCID ID and Autor contributions**[0000-0003-3332-1743](#)** (A, B, C, D,E,F)

Kateryna Sarazhyna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data

analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES:

1. Mohammed, H. A. O., Reavis, K. M., Thapa, S., Thielman, E. J., Helt, W. J., Carlson, K. F., & Hughes, C. K. (2024). Blast exposure, tinnitus, hearing loss, and postdeployment quality of life in U.S. veterans: A longitudinal analysis. *Otolaryngology–Neurotology*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000004332>
2. Carr, W., Kelley, A. L., Toolin, C. F., & Weber, N. S. (2020). Association of MOS-based blast exposure with medical outcomes. *Frontiers in Neurology*, 11, Article 619. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00619>
3. Belding, J. N., Fitzmaurice, S., Englert, R. M., Koenig, H. G., Thomsen, C. J., & Olaghore da Silva, U. (2020). Self-reported concussion symptomology during deployment: Differences as a function of injury mechanism and low-level blast exposure. *Journal of Neurotrauma*, 37(20), 2219–2226. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.6997>
4. Haran, F. J., Handy, J. D., Servatius, R. J., Rhea, C. K., & Tsao, J. W. (2021). Acute neurocognitive deficits in active duty service members following subconcussive blast exposure. *Applied Neuropsychology: Adult*, 28(3), 297–309. <https://doi.org/10.1080/23279095.2019.1630627>
5. Langlois, J. A., Rutland-Brown, W., & Wald, M. M. (2006). The epidemiology and impact of traumatic brain injury: A brief overview. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 21(5), 375–378. <https://doi.org/10.1097/00001199-200609000-00001>
6. Kobeissy, F., Mondello, S., Tümer, N., et al. (2013). Assessing neuro-systemic and behavioral components in the pathophysiology of blast-related brain injury. *Frontiers in Neurology*, 4, Article 186. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00186>
7. Halalmech, D. R., Salama, H. Z., LeUnes, E., et al. (2024). The role of neuropsychology in traumatic brain injury: Comprehensive literature review. *World Neurosurgery*, 183, 128–143. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.12.069>
8. Shin, S. S., & Dixon, C. E. (2015). Alterations in cholinergic pathways and therapeutic strategies targeting cholinergic system after traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 32(19), 1429–1440. <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3445>
9. Mollica, R. F., Lyoo, I. K., Chernoff, M. C., et al. (2009). Brain structural abnormalities and mental health sequelae in South Vietnamese ex-political detainees who survived traumatic head injury and torture. *Archives of General Psychiatry*, 66(11), 1221–1232. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.127>
10. Wilde, M. C., Castriotta, R. J., Lai, J. M., et al. (2007). Cognitive impairment in patients with traumatic brain injury and obstructive sleep apnea. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(10), 1284–1288. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.07.012>
11. Georges, A., & Das, J. M. (2024). Traumatic brain injury (Archive). In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. PMID: 29083790
12. Pagulayan, K. F., Petrie, E. C., Cook, D. G., et al. (2020). Effect of blast-related mTBI on the working memory system: A resting state fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 14(4), 949–960. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9987-9>
13. Vincent, A. S., Roebuck-Spencer, T. M., & Cernich, A. (2014). Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: Implications for aging military personnel. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3 Suppl), S174–S187. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.006>
14. Purkayastha, S., Stokes, M., & Bell, K. R. (2019). Autonomic nervous system dysfunction in mild traumatic brain injury: A review of related pathophysiology and symptoms. *Brain Injury*, 33(9), 1129–1136.
15. O'Brien, M. C., Disner, S. G., Davenport, N. D., & Sponheim, S. R. (2024). The relationship between blast-related mild traumatic brain injury and executive function is moderated by white matter integrity. *Brain Imaging and Behavior*, 18(4), 764–772. <https://doi.org/10.1007/s11682-024-00864-z>
16. Jurick, S. M., Crocker, L. D., Merritt, V. C., et al. (2021). Independent and synergistic associations between TBI characteristics and PTSD symptom clusters on cognitive performance and postconcussive symptoms. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 33(2), 98–108. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.20050128>
17. Martindale, S. L., Ord, A. S., & Rowland, J. A. (2020). Influence of blast exposure on cognitive functioning in combat veterans. *Neuropsychology*, 34(7), 735–743. <https://doi.org/10.1037/neu0000672>

18. Lu, L. H., Reid, M. W., Troyanskaya, M., et al. (2023). Close proximity to blast: No long-term or lasting effect on cognitive performance in service members with and without TBI during blast exposure. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 29(6), 551–560. <https://doi.org/10.1017/S1355617722000558>

19. Terry, G., Pagulayan, K. F., Muzi, M., et al. (2024). Increased [18F]fluorodeoxyglucose uptake in the left pallidum in military veterans with blast-related mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 41(13–14), 1578–1596. <https://doi.org/10.1089/neu.2023.0429>

20. Clausen, A. N., Bouchard, H. C., VA Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, et al. (2021). Assessment of neuropsychological function in veterans with blast-related mild traumatic brain injury. *Frontiers in Psychology*, 12, Article 686330. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.686330>

21. Pierce, M. E., Hayes, J., Huber, B. R., et al. (2022). Plasma biomarkers associated with deployment trauma. *Translational Psychiatry*, 12(1), Article 80. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01853-w>

22. Wooten, T., Sullivan, D. R., Logue, M. W., et al. (2021). APOE ε4 status moderates the relationship between close-range blast exposure and cognitive functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 27(4), 315–328. <https://doi.org/10.1017/S1355617720001034>

23. Kurako, Y. L., & Bukina, V. V. (1989). Mild traumatic brain injury. Kyiv: Naukove vydavnytstvo "Zdorov'ya."

24. Iida, Y., Chiba, H., Ikeda, S., et al. (2021). Association between the Wechsler Adult Intelligence Scale III and early return to work after traumatic brain injury. *Work*, 68(4), 1101–1111. <https://doi.org/10.3233/WOR-213440>

25. Iverson, G. L., Ivins, B. J., Karr, J. E., et al. (2019). Comparing Composite Scores for the ANAM4 TBI-MIL for Research in Mild Traumatic Brain Injury. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(1), 56–69. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz021>

26. Elbin, R. J., D'Amico, N. R., McCarthy, M., et al. (2020). How do ImPACT Quick Test scores compare with ImPACT Online scores in non-concussed adolescent athletes? *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(3), 326–331. <https://doi.org/10.1093/arclin/acz072>

27. Wallace, J., Schatz, P., Covassin, T., & Iverson, G. L. (2020). Brief iPad-based assessment of cognitive functioning with ImPACT® Quick Test: Prevalence of low scores using multivariate base rates. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 35(8), 1276–1282. <https://doi.org/10.1093/arclin/aca078>

28. Williamson, J. B., Heilman, K. M., Porges, E. C., et al. (2013). A possible mechanism for PTSD symptoms in patients with traumatic brain injury: Central autonomic network disruption. *Frontiers in Neuroengineering*, 6, Article 13. <https://doi.org/10.3389/fneng.2013.00013>

Особливості когнітивних порушень при різних механізмах легкої закритої черепно-мозкової травми: огляд літератури

Катерина Саражина

Асистент кафедри неврології та нейрохірургії Одеського національного медичного університету, Одеса, Україна

Corresponding Author:

Kateryna Sarazhyna

E-mail: katasarazina@gmail.com
+380636252919

Анотація: в умовах війни значна кількість військовослужбовців та цивільних осіб зазнають легкої закритої черепно-мозкової травми, що негативно впливає на якість життя, соціальну адаптацію та швидкість відновлення. Функціональні обмеження, спричинені легкою закритою черепно-мозковою травмою, впливають на когнітивну, рухову, комунікаційну та соціальну сфери. Метою даного огляду є дослідження впливу легкої закритої черепно-мозкової травми на розвиток когнітивних порушень шляхом проведення бібліосистематичного огляду наукової літератури в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science щодо впливу легкої закритої черепно-мозкової травми на розвиток когнітивних порушень. У статті проаналізовано різні механізми виникнення легкої закритої черепно-мозкової травми та їхній вплив на когнітивні функції.

Охарактеризовано види когнітивних та поведінкових порушень, що виникають внаслідок легкої закритої черепно-мозкової травми, зокрема зниження уваги, порушення пам'яті, виконавчих функцій та швидкості розумових процесів. Особливу увагу приділено ролі мінно-вибухової травми, яка підсилює наслідки легкої закритої черепно-мозкової травми шляхом первинного впливу вибухової хвилі. Під час аналізу літературних джерел встановлено, що патофізіологічні механізми включають метаболічний каскад, структурні пошкодження мозку та дисбаланс нейротрансмітерів. Спостерігається зниження активності префронтальної кори, порушення зв'язків між нею та іншими ділянками мозку. Визначено, що пацієнти із легкою закритою черепно-мозковою травмою мають різну динаміку відновлення, яка залежить від супутніх факторів, таких як вік, повторні травми та психологічний стан. Супутні стани, такі як депресія, порушення сну та хронічний біль, можуть погіршувати результати відновлення, а рівень освіти є важливим предиктором когнітивного відновлення. Ефективність діагностики та реабілітації під час війни залежить від застосування комплексного підходу, який включає використання скринінгових тестів, нейровізуалізаційних методів та реабілітаційних програм. В статті детально розглянуті тести на пам'ять, увагу та виконавчі функції, зокрема *Psychomotor Vigilance Test*, *Rey Auditory Verbal Learning Test* та *Stroop Test*, а також сучасні гейміфіковані реабілітаційні програми, такі як *FitMi Home Therapy Program* та *ImPACT*, які поєднують фізичні та когнітивні вправи. Подальші дослідження мають бути спрямовані на розробку та вдосконалення моніторингу стану пацієнтів після легкої закритої черепно-мозкової травми, адаптацію шкал, програм когнітивного тестування для України з метою покращення якості життя військовослужбовців, поліпшення їх соціальної адаптації та прискорення відновлення після травми.

Ключові слова: когнітивні порушення, легка закрита черепно-мозкова травма, військовослужбовці, нейрореабілітація, мінно-вибухова травма



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 577.27.083.3:616-008.9-092.18**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.48-57](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.48-57)**

Received: May 22, 2025

Accepted: August 17, 2025

Імуногістохімічне дослідження: теоретичне підґрунтя і практична реалізація

Наталія Невмержицька, Наталія Ритікова

Кафедра гістології та ембріології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Nataliia Nevmerzhytska

E-mail: natalianmu@ukr.net

Анотація: імуногістохімія (ІГХ) є сучасним і високоефективним методом дослідження тканин, що поєднує морфологічний аналіз із можливістю виявлення специфічних білкових молекул, що експресуються в клітинах. Цей метод ґрунтуються на використанні антитіл, які специфічно зв'язуються з відповідними антигенами – білками, вуглеводами або іншими біомолекулами, присутніми в клітинах або тканинах. Основною метою ІГХ є не лише виявлення наявності певного білка, а й оцінка його локалізації (цитоплазматичної, ядерної чи мембральної), інтенсивності експресії та розподілу у тканинах. Імуногістохімія широко використовується в діагностиці пухлин, де дозволяє точно визначити гістогенез новоутворення, встановити його клініко-біологічний підтип, а також оцінити прогностичні та предиктивні маркери. Завдяки широкому спектру застосування, імуногістохімія є незамінним інструментом не лише в клінічній патології, а й у наукових дослідженнях. Вона дозволяє дослідникам вивчати механізми розвитку хвороб, зокрема онкогенез, іх прогресування, відповідь на лікування, а також виявляти нові терапевтичні мішені. Методика ІГХ включає декілька ключових етапів: фіксація та підготовка зразка, демаскування антигена, інкубація з первинним антитілом, застосування вторинного антитіла, пов'язаного з ферментом (зазвичай пероксидазою або фосфатазою), візуалізація за допомогою хромогенів (наприклад, DAB – діамінобензидин), а також контрастне фарбування (гематоксиліном). Для підвищення специфічності та чутливості використовують різні системи ампліфікації сигналу, наприклад полімерні системи або методи біотин-авідинного комплексу. Якість результатів ІГХ значною мірою залежить від правильності підбору антитіл, умов проведення реакції та контролю якості. Контроль включає позитивні та негативні зразки, а також інтерпретацію результатів з урахуванням інтенсивності фарбування, кількості позитивних клітин та локалізації сигналу. Оцінювання ІГХ-реакцій часто виконується вручну патологом, однак у сучасних лабораторіях все частіше застосовують автоматизовані системи та цифрову патологію для стандартизації та підвищення точності аналізу. Останні досягнення у сфері ІГХ включають мультиплексне фарбування, яке дозволяє одночасно виявляти кілька білкових мішеней у одному зразку, та поєднання з методами просторової транскриптоміки. Таким чином, імуногістохімія є потужним методом морфологічної візуалізації та молекулярної ідентифікації клітин, що дозволяє поєднати класичні гістологічні підходи з сучасними біомолекулярними технологіями. Її важливість у діагностіці, прогнозуванні, виборі терапії та фундаментальних дослідженнях зумовлює її незамінне місце в сучасній медицині та біології.

Ключові слова: антиген, антитіло, імуногістохімія, епітоп, протокол дослідження.

Вступ

Імунохімія є цінним методом специфічного виявлення та просторового розподілу антигенів (зазвичай білків) у клітинах та тканинах [1-3]. Виявлення антигенів є «специфічним» так як воно обумовлено реакцією антиген-антитіло. Імуногістохімія (ІГХ) використовується у різних галузях медичної науки: від ідентифікації інфекційних агентів або характеристики пухлин в клінічній медицині до характеристики клітинних та молекулярних процесів у дослідницьких та експериментальних дослідженнях [4].

Мета

Опис загальновідомих теоретичних понять, пов'язаних з імуногістохімічним дослідженням. Характеристика протоколу імуногістохімічного дослідження (О.М.Грабовий), що проводиться на кафедрі гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з поясненням особливостей та обґрунтованості кожного етапу.

Матеріали та методи

Виконаний аналіз 47 наукових статей (оглядових та експериментальних) щодо імуногістохімічного дослідження з баз даних Google Academy та PubMed.

Результати та обговорення

Виявлення антигену в гістологічному зразку тканини – це імуногістохімія. Виявлення антигену в цитологічному препараті – це імуноцитохімія. Існує чотири поширені формати зразків для імунохімії: заливі в парафін, заморожені, вільно плаваючі та цитологічні [3]. Albert Hewett Coons, Hugh J Creech, Norman Jones та Ernst Berliner вперше, в 1941 році, зв'язали антитіло з імунофлюоресцентним барвником і використали його для того, щоб ідентифікувати антиген в тканині за допомогою флюоресцентного мікроскопу [5]. Вони використовували антитіла, мічені ізотіоціанатом флуоресцеїну для локалізації пневмококових антигенів в інфікованих тканинах [6]. З того часу, з уdosконаленням та розвитком кон'югації білків, були введені ферментні мітки, такі як пероксидаза та лужна фосфатаза [7].

Реакція антиген – антитіло в імуногістохімії (ІГХ) зазвичай відбувається між двома

білковими макромолекулами: **антигеном**, який також може бути глікопротеїном, ліпопротеїном або просто білком, і **антитілом**, яке є глікопротеїном. Якщо бути точнішим – в основі ІГХ лежить фундаментальна реакція антитіло-епітоп.

Антиген – речовина, що має ознаки генетичної відмінності і при введенні в організм викликає специфічну імунну відповідь (вікіпедія). Молекула антигена несе на собі детермінантну групу (епітоп), з якою зв'язується антитіло.

Епітоп (син. антигенна детермінанта) – це частина антигена, яка зв'язується з антитілом\ ділянка молекули антигену, яка розпізнається антигензв'язуючим центром антитіла [6]. Епітоп як правило складається з приблизно 5-6 амінокислот [4]. Всі епітопи поділяються на 2 групи: лінійні (10%) та конформаційні (90%) [6, 8]. Лінійні епітопи складаються з лінійнорозташованих амінокислот, а конформаційні епітопи утворюються в результаті згортання білка [4, 8]. Епітопи можуть бути специфічними для одного білка або декількох білків, наприклад, до гомологічних членів одного сімейства білків. Кожна взаємодія антитіло-епітоп має певні властивості афінності та авидності [4].

Афінність антитіла є кількісною мірою зв'язування антитіла з епітопом, тоді як **авидність** являє собою загальну силу зв'язування антитіла з урахуванням загальної кількості взаємодій антиген-антитіло і залежить від кількості сайтів зв'язування антиген-антитіло [4, 9]. Унікальність епітопу, доступність епітопу у зразках тканини, на яку впливає метод фіксації тканини, а також афінність та авидність антитіла до епітопів – все це впливає на чутливість та специфічність антитіла в ІГХ-аналізі [4].

Антитіло – це великий білок Y-подібної форми, що належить до родини імуноглобулінів та використовується імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів [6, 10]. Частина антитіла, яка зв'язується з антигеном називається **паратоп** [6]. Антитіла складаються з 2х важких та 2х легких ланцюгів, що об'єднані в Y-подібний комплекс [10-12]. У цих ланцюжках мож-

на знайти 2 різні типи доменів: постійні або змінні. Варіабельні (змінні) домени відповідають за специфічність зв'язування антитіла з його мішенню [12].

В ІГХ використовують моноклональні та поліклональні антитіла. **Моноклональне антитіло** – антитіло, яке зв'язується з одним епітопом [4, 13]. **Поліклональне антитіло** – антитіло, яке зв'язує декілька епітопів [4].

Поліклональні антитіла отримують шляхом ін'єкції тваринам імуногену разом з ад'ювантом. Ад'юванти використовуються при імунізації тварин для посилення імунної відповіді у останніх [14]. Гідроксид алюмінію $Al(OH)_3$ часто є одним з кращих адьювантів, оскільки він має відносно мало побічних ефектів та ефективно активує вроджену імунну систему, та, зрештою, активує продукцію високих титрів антитіл [14-15]. Найбільш поширеною твариною-господарем для виробництва поліклональних антитіл є новозеландський білий кролик, але для великомасштабного виробництва можуть використовуватись більші тварини (наприклад, коза, вівця та кінь) [14]. Кролячі поліклональні антитіла мають високу афінність та авидність, хорошу імунну відповідь навіть на епітопи малого розміру. Антиген тваринам вводять внутрішньошкірно або підшкірно. Через місяць вводять тваринам імуноген повторно, щоб забезпечити високі титри антитіл [14]. Після імунізації та ревакцинації одержують поліклональні антитіла, що розпізнають різні епітопи антигену. При тривалій імунізації специфічні клони можуть стати домінантними, що підвищує специфічність антитіл [14, 16].

Моноклональні антитіла є продуктом індивідуального клону плазматичних клітин. Антитіла з даного клону є імунохімічно ідентичними та реагують зі специфічним епітопом на антигени, проти якого вони виробляються. Миші в даний час використовуються майже виключно для виробництва моноклональних антитіла [17]. Початкові етапи синтезу моноклональних та поліклональних антитіл аналогічні [14]. Імуноген вводять господареві разом з ад'ювантом, після чого проводять повторні імунізації для посилення імунної відповіді імунізованої тварини.

Як описано вище, отримані антитіла є поліклональними, якщо ж є ціль отримання моноклональних антитіл, ізольовані В-клітини, отримані з селезінки чи лімфатичних вузлів імунізованої тварини з'єднують з клітинами мієломи [13]. окремі клони, що продукують достатню кількість антитіл, ідентифікуються [14, 17] та дають можливість виробляти моноклональні антитіла у необмежених кількостях. Після успішного скринінгу і клонування отримують високоспецифічні моноклональні антитіла [4, 14, 18].

Моноклональні антитіла мають більш високу специфічність, тоді як поліклональні антитіла виявляють більш високу афінність завдяки множині епітопів. Поліклональні антитіла більш схильні до перехресних реакцій з іншими білками, що призводить до неспецифічного фонового фарбування [19]. Для тривалого використання в діагностичних тестах і навіть для наукових досліджень, кращим вибором є, все ж таки, моноклональні антитіла. Поліклональні антитіла можуть бути корисні для швидких досліджень з перевірки концепції [13]. Для науково обґрунтованої роботи чи клінічних діагностичних аналізів необхідні моноклональні антитіла. Однак все моноклональні антитіла, спрямовані на антиген, позбавлені проблем зі специфічністю та відтворюваністю, тому необхідно виявляти обережність при виборі кращого моноклонального антитіла, яке завжди має бути перевірено перед використанням [6, 13, 20].

Для використання в ІГХ аналізі антитіло має бути високочутливим і також високоспецифічним до цільового антигену. Найкращі антитіла мають високу афінність і низьку перехресну реактивність [13]. Пересічному вченому чи патологоанатому не завжди легко знайти хороше моноклональне антитіло, спрямоване на білок, який цікавить. Починати потрібно зі скринінгу всіх комерційних антитіл, доступних для цільової групи. З цієї причини можна використовувати веб-портали BenchSci та Antibodypedia [13, 22-23]. Ці портальні надають інформацію про те, які антитіла були протестовані та використані іншими дослідниками. BenchSci є джерелом опублікованої літератури, в якій використовувалося дане

комерційне антитіло, а Antibodypedia надає «оцінку перевірки» для комерційних антитіл у контексті конкретних аналізів. Після того, як звузили варіанти до кількох, вибираємо одне антитіло, яке демонструє найкраще поєднання успішного використання в опублікованій літературі та доказів валідації для ІГХ аналізів [13].

Преаналітичні фактори. На результат імуногістохімічної реакції впливають такі преаналітичні фактори як, наприклад, холода (час від моменту забору матеріалу до застудення його у фіксуючий розчин, має бути максимально коротким) ішемія [24], яка може призводити до зміни структури епітопів або індукції ферментативної деградації білків [4, 25]. Ці ефекти супроводжуються модифікаціями антигенів та їх епітопів [13, 26-27]. Фіксація тканин формаліном перед ІГХ забезпечує їх довготривалу стабільність шляхом хімічної модифікації біомолекул (утворюються поперечні метиленові зв'язки між сусіднimi білками, а також руйнуються водневі зв'язки), що запобігає їх подальшій деградації та зберігає морфологію тканин [1, 26-27, 29]. Слід однак відмітити, в результаті цієї модифікації подальший аналіз локалізації білка у фіксованих зразках часто ускладнений через зміну конфігурації білків, та, як результат останнього – маскування цільових епітопів [1, 28-29]. Фіксація в спиртах також змінює структуру білків та сприяє маскуванню епітопів [6]. Обробка тканин та заливання в парафін тканин, фіксованих формаліном, є наступним преаналітичним фактором, який може вплинути на антигени та доступність епітопів [28]. При обробці тканин воду видаляють градуйованими розчинами спирту до 100%, а потім спирт замінюють неполярними розчинниками (наприклад, ксилолом або замінником ксилолу), що дозволяє просочити тканини розплавленим парафіном (при температурі 55-70°C), для подальшого виконання гістологічних зразків [6]. Під час обробки тканини для ІГХ перехід при підвищенні температурі з водного середовища в гідрофобне, а потім назад у водне, призводить до розгортання (рефолдингу) білків. На ці згортання впливають поперечні зв'язки, що виникають при фіксації формалі-

ном [27, 30]. Це породжує досить складні та важко передбачувані сценарії взаємодії кількох преаналітичних факторів, які можуть зауважати зв'язуванню антитіл з епітопами, що також називають маскуванням епітопів [6]. З цієї причини деякі антитіла, що виробляються до ізольованих антигенів, не розпізнають свої антигени в зразках тканини [19, 27]. Тривале зберігання матеріалу в блоках, а також зберігання попередньо розрізаних зразків тканини може призвести до появи ще однієї преаналітичної змінної, яка по-різному впливає на різні антигени та епітопи [27-28, 31]. Це може мати особливе значення для ретроспективного аналізу зразків пацієнтів для включення до клінічних досліджень при рецидиві захворювання або програм виявлення біомаркерів, у яких використовуються старі архівні тканини [27-28]. На чутливість та специфічність також впливає дизайн аналізу та метод вилучення\демаскування антигену [4, 25].

Протокол імуногістохімічного дослідження (ручний метод) (кафедра гістології та ембріології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця, О.М.Грабовий)

1. Депарафінізація зразків у ксилолі 2 порції (по 2 – 3 хвилини) та ізопропіловому спирті 2 порції (по 2 – 3 хвилини). Ксилол та ізопропіловий спирт видаляють надлишки парафіну з зразків для полегшення активації антигену;

2. Демаскування (вилучення, активація, розкриття) антигену шляхом теплової обробки зразків у цитратному буфері (рН=6,0) при 98°C протягом 20 хвилин.

Існує два основних підтипи демаскування антигену [32]:

I. Високотемпературне демаскування (HIER, Heat Induced Epitope Retrieval)

а) Томлення на водяній бані при 95°C

б) Комплексна обробка під тиском та температурою вище 95°C і до 120°C

II. Ферментативне демаскування (PIER, Protease Induced Epitope Retrieval) [32]. Хімічне розщеплення альдегідних зшивок під впливом різних ферментів (трипсин, протеїназа К, проназа, фіцин і пепсин є ферментами, що найчастіше використовуються в PIER) [32]. Вибір способу демаскування залежить

від тривалості фіксації тканини, природи антигену та підбирається індивідуально у кожному конкретному випадку.

Вилучення\демаскування\активація антигену (antigen retrieval) – це процес, що застосовується для руйнування метиленових зв'язків\містків, що підвищує чутливість виявлення білків [29]. Спочатку (в 70х роках 20 століття) антигени демаскували протеолітичними ферментами, такими як проназа [27, 33]. Ферменти ініціювали розщеплення білка, це частково протидіяло поперечним зв'язкам, що виникали при фіксації формаліном [27]. Однак проблема з ферментативним пошуком антигену полягала в тому, що ферментативну активність необхідно добре контролювати, щоб запобігти несприятливому впливу на морфологію [6, 27]. Таким чином, великим проривом стало використання методу демаскування антигену, індукованого нагріванням, який дозволяє уникнути використання ферментів [27, 34]. Принцип методу полягає у додані до тканини енергії (зазвичай у вигляді тепла) у присутності розчину буферів, які денатурують білки, видаляють метиленові містки, утворені формаліном, та зменшують хімічні сили, які потенційно можуть заважати зв'язуванню антитіл з цільовим антигеном [6, 21, 27]. Існує два стандартні варіанти буферів: один на основі цитратного буфера, а інший – на буфері з високим рН, що містить ЕДТА [21]. В літературі також описані дослідження «нешвиваючих» фіксаторів через їхню здатність зберігати морфологію та біомолекули краще, ніж формалін [35-36]. Прикладом нешвиваючих фіксаторів є PAXgene Tissue System [27].

3. Блокування ендогенної пероксидази (для попередження фонового фарбування) за допомогою обробки зрізів 3 % розчином перекису водню протягом 10 хвилин. Ендогенна пероксидаза присутня в тканинах і є причиною неспецифічного фонового фарбування [37]. Блокування пероксидази особливо важливе в тканинах з великою кількістю еритроцитів або численними мієлоїдними клітинами, таких як кістковий мозок і селезінка, а також в таких органах, як нирки, які особливо активно експресують ендогенну пероксидазу,

яка потенційно може катализувати не специфічні хромогенні реакції, керовані останньою [21].

4. Інкубація з первинними антитілами: на зрізі наносити, попередньо розведені антитіла та залишати у вологій камері (для попередження висихання антитіл, нанесених на зріз) при кімнатній температурі на 60 хвилин. Антитіла наносити дозатором. Перед нанесенням первинних антитіл зріз обводять спеціальним гідрофобним олівцем для попередження витікання рідини за межі зрізу. Первинне антитіло слід титрувати до відповідної концентрації, яка зберігає специфічність забарвлення, видаляючи при цьому будь-який фоновий сигнал або неспецифічне фарбування тканини [6]. Антитіла, які використовуються в дуже високих концентраціях можуть призвести до нецільового фарбування [6]. Хоча часто використовується визначення відношення сигнал/шум «на око», для об'єктивності це слід робити кількісно. Використання антитіл в оптимальній концентрації призводить до підвищення точності та відтворюваності [21]. Для оптимізації результатів ІГХ дослідження бажано збільшити співвідношення сигнал/шум [21]. Цього можна досягти декількома способами, наприклад, за рахунок збільшення часу інкубації антитіл, що може дозволити знизити концентрацію первинних антитіл при збереженні специфічності фарбування. Якщо сигнал занадто слабкий або аналіз недостатньо чутливий, збільшення часу виявлення антигену може виявитися корисним, хоча необхідно бути обережним, щоб уникнути неспецифічного фарбування [21, 38].

5. Інкубація з вторинними антитілами: на зрізі наносити вторинні антитіла та залишати у вологій камері при кімнатній температурі на 10 хвилин. Бажано обирати вторинні антитіла, вироблені до імуноглобулінів того виду тварин, з якого було отримано первинні антитіла [38].

6. Інкубація зрізів з хромогеном до появи чіткої кольорової реакції для візуалізації реакції антиген-антитіло (на кафедрі гістології та ембріології використовують розчин діамінобензидину (DAB)). Для ІГХ можуть вико-

ристовуватися різні хромогени: аміноетилкарбазол (АЕК) [39] і 3,3'-діамінобензидин (DAB) [40], які перетворюються на червоні і коричневі водонерозчинні кінцеві продукти відповідно під дією ферменту пероксидази хрону (HRP) для світлового мікроскопічного аналізу білків [21, 39, 41]. 3,3'-діамінобензидин явно є більш чутливим хромогеном, ніж АЕК, для пероксидазно-залежного ІГХ-продуктування водонерозчинного забарвленого продукту реакції [39]. Ще однією перевагою DAB є те, що фарбування є постійним, тоді як фарбування АЕК з часом зникає [39]. Останнім часом спостерігається сплеск нових хромогенів, які є субстратами або HRP, або лужної фосфатази, ферментів, які зазвичай використовуються в системах виявлення. До цих кольорів відносяться фіолетовий, червоний, бірюзовий, жовтий, зелений, синій та сріблястий [21]. Хоча більшість хромогенних ІГХ досліджень, як правило, мають одиночне забарвлення, на одному предметному склі можна проводити кілька хромогенних ІГХ з різними хромогенами [21].

7. Дофарбування зрізів розчином гематоксиліну Gill для фарбування ядер. Зрізи поміщають у ємність з гематоксиліном Gill, рішення щодо тривалості експозиції приймають в кожному випадку індивідуально залежно від очікуваних результатів.

8. Зневоднення, просвітлення, та заключення зрізів у бальзам Histofluid (Marienfeld, Німеччина). Зневоднення проводять для того, щоб видалити зайву вологу з зрізів та виконують його за допомогою спиртів або діоксану [38]. Просвітлення препаратів необхідно для того, щоб препарати були прозорими. Для просвітлення можуть використовуватись водорозчинні (гліцерин, гліцерин-желатина, суміш Апаті) або водонерозчинні речовини (ксилол, толуол). Суттєвим недоліком водорозчинних середовищ є важкість або неможливість довготривалого (впродовж багатьох місяців і років) збереження препаратів. Тому на сьогоднішній день водорозчинні середовища використовують набагато рідше, ніж водонерозчинні [38]. Заключення зрізів у бальзам необхідно для довготривалого зберігання зрізів.

9. Інтерпретація результатів. Для правильної інтерпретації результатів дослідження і щоб переконатися, що всі етапи імуногістохімічного протоколу фарбування були виконані правильно необхідно враховувати безліч можливих основних причин неспецифічного маркування [4, 6, 42]. Це створює внутрішню проблему ІГХ дослідження: а саме, часто неможливо остаточно довести, що антитіло зв'язується тільки з білком, що цікавить, а не з нецільовими речовинами в зрізах тканини [6]. Для вирішення цієї проблеми використовується наукова література, валідаційні дослідження та засоби контролю [6, 34] для отримання сукупності доказів, що підтверджують чи спростовують специфічність ІГХ маркування [4].

Слід відмітити, що перед проведення кожного етапу імуногістохімічного дослідження потрібно ретельне (дворазове) промивання зрізів в натрій-фосфатному промивному буфері «Wash PBS» (Dako) по 2 хвилини, та видалення зайвої вологи фільтрувальним папером. Це потрібно для підтримування оптимального рівня звологення зрізів на протязі всієї процедури ІГХ дослідження, так як пересушування зрізів може їх пошкодити. Також проміжні етапи промивання видаляють сліди реагентів попередніх інкубацій. У класичній методиці застосовуються промивні фосфатно-сольові (PBS) та трис-буфери (TBS). Додавання адитиву Твін 20 (Tween 20) в буферні розчини підвищує властивості буферів, що промивають, збільшуючи змочуваність поверхні предметного скла та зразка, що забезпечує зниження фонового забарвлення та в сумі підвищує якість реакції.

Традиційна імуногістохімія (ІГХ) зазвичай використовується як діагностичний метод у клінічній медицині, але, не дивлячись на значні досягнення в оптимізації ІГХ протоколів, має певні обмеження. Найбільш важливим із них є те, що цей метод дозволяє маркувати лише один маркер на зріз тканини [41]. Це призводить до втрачених можливостей отримати важливу прогностичну та діагностичну інформацію із зразків пацієнтів. Технології мультиплексної імуногістохімії/імунофлуоресценції дозволяють одночас-

но виявляти кілька маркерів на одному зрізі тканини, були впроваджені та прийняті як у дослідницьких, так і в клінічних умовах у відповідь на зростання попиту на покращені методів діагностики [21, 41, 43]. В даний час існують ряд технологій мультиплексної візуалізації тканин, які дозволяють проводити комплексні дослідження клітинного складу [44-46]. Ці нові методи візуалізації засновані на циклічній імунофлуоресценції, мультиплексної імуногістохімії/імунофлуоресценції на основі тираміду [47], мас-спектрометрії, спрямованої на епітоп або виявленні РНК [41]. Такі методи забезпечують всебічне уявлення про розподіл маркерів та склад тканин та здатні вирішити основні питання, пов’язані з патогенезом різних складних захворювань [43]. Можливість маркувати кілька маркерів одному зрізі має особливе значення щодо зразків, узятих від рідкісних донорів, де тканини можуть бути малодоступними [41, 43].

Висновки. Незважаючи на високу інформативність імуногістохімічного дослідження існує багато «перепон» на кожному етапі проведення ІГХ протоколу до отримання якісного та інформативного імуногістохімічного препарату, який чітко дасть відповідь на конкретне наукове чи клінічне запитання. Це і вибір оптимального антитіла на етапі планування наукової роботи, і утворення метиленових містків та/або вплив інших вищеперерахованих преаналітичних факторів на етапі фіксації, і особливості проведення етапу демаскування антигену та блокування ендогенної пероксидази, і раціональне розведення

первинних антитіл та вибір оптимального часу інкубації з останніми, і обдуманий вибір вторинного антитіла та, звісно, кваліфікована інтерпретація отриманих результатів. Безпіречною умовою отримання якісного результату імуногістохімічного дослідження є чітке дотримання етапів, техніки та експозиції описаного протоколу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним на нашу думку є вдосконалення протоколів застосування та використання мультиплексної та флюоресцентної імуногістохімії для потреб теоретичної та клінічної медицини, підготовка висококваліфікованих кадрів для технічного виконання та професійної інтерпретації отриманих результатів.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

Згода пацієнта

Від пацієнтки було отримано письмову інформовану згоду на публікацію цього звіту про випадок і супровідних зображень.

Внески авторів

(A, B, D) Nataliia Rytikova

[0000-0002-5378-2267](tel:0000-0002-5378-2267) (C, E, F) Nataliia Nevmerzhytska

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dunkenberger L., Del Valle L. (2022). Antigen retrieval and signal amplification. Immunohistochemistry and Immunocytochemistry: Methods and Protocols, 65-74.
2. Hira VVV, de Jong AL, Ferro K, Khurshed M, Molenaar RJ, Van Noorden CJF. [Comparison of different methodologies and cryostat versus paraffin sections for chromogenic immunohistochemistry]. Acta Histochem. 2019;121(2):125-134. doi:10.1016/j.acthis.2018.10.011
3. Renshaw S. [Immunohistochemistry and immunocytochemistry]. Immunohistochemistry and immunocytochemistry: essential methods. 2017; 35-102.
4. Webster JD., Solon M, Gibson-Corley KN. Validating Immunohistochemistry Assay Specificity in Investigative Studies: Considerations for a Weight of Evidence Approach. Veterinary pathology, 2021; 58(5), 829–840. <https://doi.org/10.1177/0300985820960132>
5. Polak JM, Van Noorden S, Polak DJ, Van Noorden S. [Introduction to immunocytochemistry]. Taylor & Francis. Garland Science. 2023;192 ISBN1003423825, 9781003423829

6. Cartun RW, Taylor CR, Dabbs DJ. [Techniques of immunohistochemistry: principles, pitfalls, and standardization. Diagnostic Immunohistochemistry E-Book: Theranostic and Genomic Applications], 1, 2021.
7. Del Valle L, author; Del Valle L editor. [Immunohistochemistry and Immunocytochemistry]. [Internet]. Methods in Molecular Biology. Springer US; 2022. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-0716-1948-3>
8. Collatz M, Mock F, Barth E, Hölzer M, Sachse K, Marz M. [EpiDope: a deep neural network for linear B-cell epitope prediction]. *Bioinformatics*. 2021;37(4):448-455. doi:10.1093/bioinformatics/btaa773
9. Lipman NS, Jackson LR, Trudel LJ, Weis-Garcia F. [Monoclonal versus polyclonal antibodies: distinguishing characteristics, applications, and information resources]. *ILAR J*. 2005;46(3):258-268. doi:10.1093/ilar.46.3.258
10. Zahavi D, Weiner L. [Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy]. *Antibodies (Basel)*. 2020;9(3):34. Published 2020 Jul 20. doi:10.3390/antib9030034
11. Ruffolo JA, Sulam J, Gray JJ. [Antibody structure prediction using interpretable deep learning. Patterns (N Y)]. 2021;3(2):100406. Published 2021 Dec 9. doi:10.1016/j.patter.2021.100406
12. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci*. 2020;109(1):169-190. doi:10.1016/j.xphs.2019.08.009
13. MacNeil T, Vathiotis IA, Martinez-Morilla S, et al. Antibody validation for protein expression on tissue slides: a protocol for immunohistochemistry. *Biotechniques*. 2020;69(6):460-468. doi:10.2144/btn-2020-0095
14. Trier N, Hansen P, Houen G. Peptides, Antibodies, Peptide Antibodies and More. *Int J Mol Sci*. 2019;20(24):6289. Published 2019 Dec 13. doi:10.3390/ijms20246289
15. Trier NH, Güven E, Skogstrand K, Ciplys E, Slibinskas R, Houen G. Comparison of immunological adjuvants. *APMIS*. 2019;127(9):635-641. doi:10.1111/apm.12976
16. Islam T, Naik AD, Hashimoto Y, Menegatti S, Carbonell RG. [Optimization of Sequence, Display, and Mode of Operation of IgG-Binding Peptide Ligands to Develop Robust, High-Capacity Affinity Adsorbents That Afford High IgG Product Quality]. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):161. Published 2019 Jan 4. doi:10.3390/ijms20010161
17. Boenisch T. [Handbook on Immunohistochemical Staining Methods], 3rd ed. DAKO Corporation, Carpinteria, 2001, 67.
18. Valdarnini N, Holm B, Hansen P, Rovero P, Houen G, Trier N. [Fine Mapping of Glutamate Decarboxylase 65 Epitopes Reveals Dependency on Hydrophobic Amino Acids for Specific Interactions]. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2909. Published 2019 Jun 14. doi:10.3390/ijms20122909
19. Libard S, Cerjan D, Alafuzoff I. [Characteristics of the tissue section that influence the staining outcome in immunohistochemistry]. *Histochem Cell Biol*. 2019;151(1):91-96. doi:10.1007/s00418-018-1742-1
20. Bradbury ARM, Trinklein ND, Thie H, et al. [When monoclonal antibodies are not monospecific: Hybridomas frequently express additional functional variable regions]. *MAbs*. 2018;10(4):539-546. doi:10.1080/19420862.2018.1445456
21. Taube JM, Akturk G, Angelo M, et al. [The Society for Immunotherapy of Cancer statement on best practices for multiplex immunohistochemistry (IHC) and immunofluorescence (IF) staining and validation [published correction appears in *J Immunother Cancer*]. 2020 Jun;8(1):e000155corr1. doi: 10.1136/jitc-2019-000155corr1]. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000155. doi:10.1136/jitc-2019-000155
22. Antibodypedia. <https://www.antibodypedia.com>
23. BenchSci. <https://www.benchsci.com>
24. Khouri T. [Delay to Formalin Fixation (Cold Ischemia Time) Effect on Breast Cancer Molecules]. *Am J Clin Pathol*. 2018;149(4):275-292. doi:10.1093/ajcp/aqx164
25. Compton CC, Robb JA, Anderson MW, et al. [Preanalytics and Precision Pathology: Pathology Practices to Ensure Molecular Integrity of Cancer Patient Biospecimens for Precision Medicine]. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(11):1346-1363. doi:10.5858/arpa.2019-0009-SA
26. Guerin CJ. [Using Antibodies in Microscopy: A Guide to Immunohistochemistry. Part 3: Post-Embedding Electron Microscopy Techniques]. *Microscopy Today*. 2023; 31(4), 53-55. <https://doi.org/10.1093/mictod/qaad050>
27. Stumptner C, Pabst D, Loibner M, Vierlinger C, Zatloukal K. The impact of crosslinking and non-crosslinking fixatives on antigen retrieval and immunohistochemistry. *N Biotechnol*. 2019;52:69-83. doi:10.1016/j.nbt.2019.05.003
28. Muniz Partida C, Walters E. A novel immunohistochemical protocol for paraffin embedded tissue sections using free-floating techniques. *Front Neuroanat*. 2023;17:1154568. Published 2023 May 10. doi:10.3389/fnana.2023.1154568
29. Denti V, Piga I, Guarnerio S, et al. Antigen retrieval and its effect on the MALDI-MSI of lipids in formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 2020; 31(8), 1619-1624.
30. Scalia CR, Boi G, Bolognesi MM, et al. Antigen Masking During Fixation and Embedding, Dissected. *J Histochem Cytochem*. 2017;65(1):5-20. doi:10.1369/0022155416673995
31. Ehinger A, Bendahl PO, Rydén L, Fernö M, Alkner S. Stability of oestrogen and progesterone receptor antigenicity in formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer tissue over time. *APMIS*. 2018;126(9):746-754. doi:10.1111/apm.12884

32. Torga T, Suutre S, Kisand K, et al. Comparison of Antigen Retrieval Methods for Immunohistochemical Analysis of Cartilage Matrix Glycoproteins Using Cartilage Intermediate Layer Protein 2 (CILP-2) as an Example. *Methods and Protocols*. 2024; 7(5), 67.

33. Denk H, Radaszkiewicz T, Weirich E. Pronase pretreatment of tissue sections enhances sensitivity of the unlabelled antibody-enzyme (PAP) technique. *J Immunol Methods*. 1977;15(2):163-167. doi:10.1016/0022-1759(77)90027-8

34. Shidham VB, Layfield LJ. Cell-blocks and immunohistochemistry. *Cytojournal*. 2021;18:2. Published 2021 Jan 30. doi:10.25259/Cytojournal_83_2020

35. Högnäs G, Kivinummi K, Kallio HML, et al. Feasibility of Prostate PAXgene Fixation for Molecular Research and Diagnostic Surgical Pathology: Comparison of Matched Fresh Frozen, FFPE, and PFPE Tissues. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(1):103-115. doi:10.1097/PAS.0000000000000961

36. Urban C, Buck A, Siveke JT, et al. PAXgene fixation enables comprehensive metabolomic and proteomic analyses of tissue specimens by MALDI MSI. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2018;1862(1):51-60. doi:10.1016/j.bbagen.2017.10.005

37. Міщенко ІВ. Методичні вказівки для самостійної роботи студентів під час підготовки до практичного заняття та на занятті. Полтава 2020. 11.

38. Варенюк ІМ, Дзержинський МЕ. Методи цито-гістологічної діагностики: навчальний посібник. Київ: Інтерсервіс, 2019, 256.

39. Hira VVV, Wormer JR, Kakar H, et al. Periarteriolar Glioblastoma Stem Cell Niches Express Bone Marrow Hematopoietic Stem Cell Niche Proteins. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2018;66(3):155-173. doi:10.1369/0022155417749174

40. Breznik B, Limbaeck Stokin C, Kos J, et al. Cysteine cathepsins B, X and K expression in peri-arteriolar glioblastoma stem cell niches. *J Mol Histol*. 2018;49(5):481-497. doi:10.1007/s10735-018-9787-y

41. Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, et al. Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2020;40(4):135-153. doi:10.1002/cac2.12023

42. Miller RT. Avoiding pitfalls in diagnostic immunohistochemistry—important technical aspects that every pathologist should know. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(5):312–335.

43. Harms PW, Frankel TL, Moutafi M, et al. Multiplex Immunohistochemistry and Immunofluorescence: A Practical Update for Pathologists. *Mod Pathol*. 2023;36(7):100197. doi:10.1016/j.modpat.2023.100197

44. Mejías-Badillo L, Jeanty J, Khalid K, Bhalla A, Salem N, Thomas S, et al. Dual-color immunocytochemistry (Ki-67 with LCA) for precise grading of pancreatic neuroendocrine tumors with applicability to small biopsies and cell-blocks. *Cytojournal*. 2020;17:6. doi:10.25259/Cytojournal_92_2019

45. Boisson A, Noël G, Saiselet M, et al. Fluorescent Multiplex Immunohistochemistry Coupled With Other State-Of-The-Art Techniques to Systematically Characterize the Tumor Immune Microenvironment. *Front Mol Biosci*. 2021;8:673042. Published 2021 Sep 21. doi:10.3389/fmolsb.2021.673042

46. Akturk G, Sweeney R, Remark R, Merad M, Gnjatic S. Multiplexed Immunohistochemical Consecutive Staining on Single Slide (MICSSS): Multiplexed Chromogenic IHC Assay for High-Dimensional Tissue Analysis. *Methods Mol Biol*. 2020;2055:497-519. doi:10.1007/978-1-4939-9773-2_23

47. Yeong J, Lim JCT, Lee B, et al. High Densities of Tumor-Associated Plasma Cells Predict Improved Prognosis in Triple Negative Breast Cancer. *Front Immunol*. 2018;9:1209. Published 2018 May 30. doi:10.3389/fimmu.2018.01209

Immunohistochemical Study: theoretical background and practical implementation

Nataliia Nevmerzhytska, Nataliia Rytikova

Associate professor, Histology and Embriology Department, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Nataliia Nevmerzhytska

E-mail: natalianmu@ukr.net

Abstract: Immunohistochemistry (IHC) is a modern and highly effective method of tissue analysis that combines morphological examination with the ability to detect specific protein

molecules expressed in cells. This technique is based on the use of antibodies that specifically bind to corresponding antigens—proteins, carbohydrates, or other biomolecules—present in cells or tissues. The main objective of IHC is not only to detect the presence of a specific protein but also to assess its localization (cytoplasmic, nuclear, or membranous), the intensity of expression, and its distribution within tissues. Immunohistochemistry is widely used in tumor diagnostics, where it enables precise identification of the histogenesis of neoplasms, determination of their clinico-biological subtypes, and evaluation of prognostic and predictive markers. Due to its broad range of applications, IHC is an indispensable tool not only in clinical pathology but also in scientific research. It allows researchers to study disease development mechanisms, particularly oncogenesis, disease progression, response to treatment, and to identify new therapeutic targets. The IHC protocol involves several key steps: fixation and preparation of the tissue sample, antigen retrieval, incubation with the primary antibody, application of a secondary antibody conjugated with an enzyme (typically peroxidase or phosphatase), visualization using chromogens (e.g., DAB—diaminobenzidine), and counterstaining (usually with hematoxylin). To enhance specificity and sensitivity, various signal amplification systems are employed, such as polymer-based systems or biotin-avidin complex methods. The quality of IHC results strongly depends on the correct selection of antibodies, proper reaction conditions, and quality control. Control procedures include the use of positive and negative samples, as well as careful interpretation of results considering staining intensity, the proportion of positive cells, and signal localization. While IHC staining evaluation is often performed manually by a pathologist, modern laboratories increasingly rely on automated systems and digital pathology to standardize and improve the accuracy of analysis. Recent advances in the field of IHC include multiplex staining, which allows simultaneous detection of multiple protein targets within a single sample, and integration with spatial transcriptomics techniques. Thus, immunohistochemistry is a powerful method for morphological visualization and molecular identification of cells, enabling the integration of classical histological approaches with modern biomolecular technologies. Its importance in diagnostics, prognostication, therapeutic decision-making, and fundamental research ensures its indispensable role in contemporary medicine and biology.

Keywords: [Antigen](#), [Antibodies](#), [Immunohistochemistry](#), [Epitope](#), [Research Protocol](#).



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.98:578.825.13–036.11–036.21–053.9
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.58-63](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.58-63)

Received: March 06, 2025

Accepted: June 28, 2025

Infectious Mononucleosis in Adults: Some Clinical and Epidemiological Features of Infectious Mononucleosis

Nataliia Dziubenko

Bogomolets National Medical University, Department of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Nataliia Dziubenko

Email: tashadzu@gmail.com

Phone: +380953327142

Abstract: the article highlights the clinical and epidemiological features of infectious mononucleosis in adults based on an analysis of 222 patients who underwent treatment at the infectious diseases department of St. Michael's Clinical Hospital in Kyiv from 2017 to 2023. Infectious mononucleosis is primarily caused by the Epstein-Barr virus, although other etiological agents include cytomegalovirus and human herpesvirus type 6. The aim of the study was to assess the incidence and epidemiological characteristics of infectious mononucleosis in adults over a six-year observation period. The research included a retrospective analysis of medical records, clinical manifestations, and laboratory-confirmed diagnoses. The study demonstrated that the incidence of infectious mononucleosis remained stable from 2017 to 2019, followed by a complete absence of cases in 2020–2021, likely due to the impact of pandemic restrictions related to coronavirus disease 2019. In 2022–2023, a resurgence of cases was observed, indicating the return of viral circulation. The average annual incidence rate was calculated at 34 cases per year, which aligns with epidemiological data reported in the literature. Among the analyzed patients, 57.3% were men and 42.7% were women, with the highest prevalence observed in the age group of 18 to 29 years, accounting for 70.3% of cases. The study found that Epstein-Barr virus was detected in 57.1% of male and 42.9% of female patients, whereas cytomegalovirus was more frequently identified in women (10.8%) than in men (4.5%). A significant proportion of patients (77.02%) were hospitalized with alternative preliminary diagnoses, primarily lacunar tonsillitis (36.5%), as well as follicular tonsillitis (2.5%), hepatitis (1.5%), meningitis (1.75%), and fever of unknown origin (0.5%). These findings indicate that infectious mononucleosis in adults often presents with a polymorphic clinical picture, which may complicate early diagnosis. Statistical analysis was performed using Student's *t*-test, Wilcoxon *W*-test, the Chi-square method, and Spearman's correlation coefficient, with a significance threshold of *p*=0.05. The results emphasize the need for improved differential diagnosis strategies, drawing clinicians' attention to other manifestations of infectious mononucleosis, such as fever, generalized lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly. The study highlights the role of infectious mononucleosis as a significant clinical disease in adults and substantiates the need for continuous epidemiological monitoring.

Keywords: [Infectious Mononucleosis](#); [Etiology](#); [Epidemiology](#); [Prevalence](#); [EBV](#); CMV; clinical manifestations.

Introduction

This infectious disease is usually caused by the Epstein-Barr virus (EBV), also known as human herpesvirus 4, which is a widely prevalent double-stranded DNA herpesvirus. [1,2] Other causes of the disease include cytomegalovirus (CMV), [3] as well as human herpesvirus type 6. [4] Human immunodeficiency virus and adenovirus can induce a mononucleosis-like syndrome. [5] The disease is characterized by a classic triad of symptoms: fever, pharyngitis, and generalized lymphadenopathy. [6] Most cases of symptomatic IM occur in adolescents or young adults. [7] In our study, we analyzed the course of IM caused by EBV and CMV.

It is usually a benign, self-limiting disease that requires only symptomatic treatment, although in some cases, it may follow a complicated or prolonged course, leading to a reduced quality of life. [8]

The Epstein-Barr virus remains one of the most widespread viruses worldwide. After infection, an individual remains a carrier of the virus for life, periodically shedding it in saliva, which facilitates the spread of the infection within the population. [9]

Over the past five years, the COVID-19 pandemic has significantly affected the collection and analysis of up-to-date statistical data on various infectious diseases, including infectious mononucleosis. The forced reorientation of the healthcare system towards combating the pandemic and the introduction of anti-epidemic restrictive measures contributed to a decrease in the activity of other viral infections, in particular due to the so-called "natural displacement" of competing pathogens.

According to the Public Health Center of Ukraine, in 2019, 5,467 cases of infectious mononucleosis were registered in Ukraine, of which 4,597 (84.6%) occurred in children under the age of 17. [10] According to the literature, approximately 90% of the global population has antibodies to the pathogen. In developed countries, the seropositivity rate is lower, and primary infection occurs later. [7]

Epstein-Barr virus is primarily transmitted via airborne droplets through close contact with oropharyngeal secretions. Other possible

transmission routes include sexual contact, blood transfusion, and organ transplantation. During the initial infection, Epstein-Barr virus specifically targets B-lymphocytes in the oropharyngeal epithelium, forming virocytes, predominantly CD8+ T-cells, in the bloodstream. After the acute phase, the virus can persist in oropharyngeal secretions for up to 32 weeks [7, 12] and remain in the body for decades. In healthy Epstein-Barr virus-seropositive adults, the virus can be detected in oropharyngeal secretions in 10–20% of cases. [11]

Aim

The aim of the study was to analyze the incidence of infectious mononucleosis in adults and the characteristics of the epidemic process from 2017 to 2023 among individuals of different age groups residing in Kyiv.

Materials and Methods

Medical records of inpatients diagnosed with infectious mononucleosis who were hospitalized in the infectious diseases department of St. Michael's Clinical Hospital in Kyiv from 2017 to 2023 were analyzed. The diagnosis was established based on serological detection of IgM and IgG antibodies to the infectious mononucleosis pathogen.

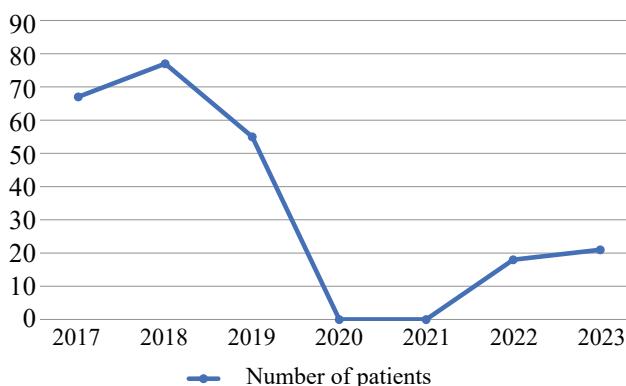
Results and Discussion

All hospitalized patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination.

Statistical analysis methods for comparing two independent samples included Student's t-test for normally distributed data and the Wilcoxon W-test for non-normally distributed data. The Chi-square method was used to compare qualitative differences. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient to assess relationships between variables. The critical significance level (p) was set at 0.05.

During the period from 2017 to 2023, a total of 222 patients were hospitalized in the infectious diseases department of St. Michael's Clinical Hospital in Kyiv, with a subsequently laboratory-confirmed diagnosis of infectious mononucleosis. The dynamics of infectious mononucleosis cases are presented in Figure 1.

From Figure 1, it can be observed that the number of patients from 2017 to 2019 ranged

**Figure 1.** Dynamics of IM cases by year

from 55 to 77, indicating stable virus circulation. In 2020–2021, no cases were reported, which may be attributed to the peak of the COVID-19 pandemic. Another possible reason for the absence of reported cases is the temporary reorganization of our hospital to admit only patients with coronavirus infection, which could have led to the redirection of infectious mononucleosis cases to other medical facilities. The number of cases began to recover in 2022 and 2023, suggesting a return to the typical level of virus circulation.

The average annual number of infectious mononucleosis cases recorded at our institution from 2017 to 2023 was 34 cases ($34 \pm 8.6\%$). Although this is an absolute count and not directly comparable to population-based incidence rates, the observed number of cases is within the range of values reported in the literature, which vary from 11 to 48 cases per 1,000 individuals annually [7].

Among patients with infectious mononucleosis, there were 122 men ($57.3 \pm 2.57\%$) and 100 women ($42.7 \pm 2.57\%$). The age of the patients ranged from 18 to 65 years. The proportion of men with infectious

mononucleosis exceeded that of women, accounting for $59.1 \pm 2.57\%$ compared to $40.9 \pm 2.57\%$, respectively. The data are presented in Table 1.

Among the examined patients with infectious mononucleosis, the proportion of individuals aged 18 to 30 years was 156 ($70.3 \pm 0.6\%$), those aged 31 to 64 years accounted for 63 ($28.3 \pm 2.28\%$), and those older than 65 years comprised 3 ($1.35 \pm 0.35\%$).

According to the etiological factor, it was determined that among men, Epstein-Barr virus was the causative agent in $47.3 \pm 5.59\%$ of cases, while cytomegalovirus was identified in $4.5 \pm 2.47\%$ of cases. Meanwhile, among women, Epstein-Barr virus infection was observed in $35.6 \pm 5.59\%$ of cases, and cytomegalovirus in $10.8 \pm 2.47\%$ of cases. Thus, the prevalence of Epstein-Barr virus among men exceeded that among women by 11%, whereas the proportion of women with cytomegalovirus infection was 6.3% higher than that of men. The overall distribution of infectious mononucleosis cases by pathogen and gender is presented in Table 2.

Table 2. Etiology of IM by pathogen and gender

Patients	EBV		CMV	
	n	%	n	%
men	105	57.1 ± 4.24	10	29.4 ± 7.65
women	79	42.9 ± 4.24	24	70.6 ± 7.65
total		184		34

The preliminary diagnosis of infectious mononucleosis was established in 216 patients ($97.3 \pm 0.89\%$) upon admission to the infectious diseases hospital. Among them, only 171 pa-

Table 1. Age characteristics of IM patients

Patients	18-29 years		30-64 years		>65 years	
	n	%	n	%	n	%
men	94	60.3 ± 26.8	28	$52.8 \pm 6.12^*$	1	33.3 ± 4.68
women	62	39.7 ± 26.8	25	47.2 ± 6.12	2	66.6 ± 4.68
total	156	$1.5 \pm 0.6^{**}$	53	$29.5 \pm 2.28^{**}$	3	$46 \pm 2.49^{**}$

Note: * – the differences are significant between the age groups 30-64 years and >65 years, $p=0.05$

** – the identified differences between these groups are statistically significant, $p=0.05$

tients ($77.02 \pm 2.58\%$) were hospitalized with a suspected diagnosis of infectious mononucleosis. Patients were admitted with the following preliminary diagnoses: lacunar tonsillitis in 146 cases ($36.5 \pm 2.5\%$), follicular tonsillitis in 10 cases ($2.5 \pm 0.8\%$), meningitis in 7 cases ($1.75 \pm 2.5\%$), hepatitis in 6 cases ($1.5 \pm 0.6\%$), and fever of unknown origin in 2 cases ($0.5 \pm 0.35\%$). The data are presented in Table 3.

Table 3. Preliminary diagnoses of patients referred to the infectious diseases hospital

№	Preliminary diagnosis	n	%
1.	Lacunar tonsillitis	146	36.5 ± 2.5
2.	Follicular tonsillitis	10	2.5 ± 0.8
3.	Meningitis	7	1.75 ± 0.7
4.	Hepatitis	6	1.5 ± 0.6
5.	Fever of unknown origin	2	0.5 ± 0.35

From the data in Table 3, it can be concluded that patients with lacunar tonsillitis (146 cases, $36.5 \pm 2.5\%$) were more frequently admitted to the infectious diseases department, as a manifestation of Epstein-Barr virus infection. This indicates insufficient clinical attention to other manifestations of infectious mononucleosis, such as fever, generalized lymphadenopathy, and hepatosplenomegaly.

Conclusions

1. Our study demonstrated that until 2019, the incidence of infectious mononucleosis remained relatively stable, ranging from 55 to 77 cases per year. In 2020–2021, no cases were recorded, likely due to the COVID-19 pandemic and the implementation of quarantine measures. Since 2022, the incidence has gradually increased,

suggesting a return of viral circulation to pre-pandemic levels.

2. The average annual number of infectious mononucleosis cases was 34. Although this is an absolute figure, it falls within the range of values reported in the literature. Males were more frequently affected than females (57.3% vs. 42.7%), and the highest incidence was observed in the 18–29 age group (70.3%).

3. The primary etiological agent was the Epstein-Barr virus, detected in 57.1% of male and 42.9% of female patients. Cytomegalovirus was more frequently identified in women (10.8%) than in men (4.5%).

4. In the modern clinical setting, infectious mononucleosis exhibits a polymorphic presentation, complicating timely diagnosis. A significant proportion of patients (77.02%) were hospitalized with alternative preliminary diagnoses, including lacunar tonsillitis (36.5%), follicular tonsillitis (2.5%), hepatitis (1.5%), meningitis (1.75%), and fever of unknown origin (0.5%).

Financing

This study received no external funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Consent to publication

All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

ORCID ID and Autor contributions

[0009-0000-5715-7381](https://orcid.org/0009-0000-5715-7381) (A, B, C, D, E, F)

Dziubenko Natalia

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. MSD Manuals. Infectious mononucleosis [Internet]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/herpesviruses/infectious-mononucleosis>
2. eMedicine. Epstein-Barr virus infection overview [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-overview>
3. MSD Manuals. Cytomegalovirus (CMV) infection [Internet]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/herpesviruses/cytomegalovirus-cmv-infection>
4. eMedicine. Differential diagnosis of Epstein-Barr virus [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/219019-differential>

5. National Library of Medicine. Epstein-Barr virus study [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/195404/>
6. UpToDate. Infectious mononucleosis [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/infectious-mononucleosis>
7. eMedicine. Epstein-Barr virus infection - management [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-overview#a6>
8. Cochrane Library. Treatment for infectious mononucleosis [Internet]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011487.pub2/full>
9. Centers for Disease Control and Prevention. About Epstein-Barr virus [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/epstein-barr/about/index.html>
10. Public Health Center of Ukraine. Infectious mononucleosis [Internet]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/krapelni-infekcii/infekciyniy-mononukleoz>
11. eMedicine. Epstein-Barr virus infection - clinical presentation [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-overview#a5>
12. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH Jr. A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. J Infect Dis. 2006;195(7):962-969. Available from: <https://read.qxmd.com/read/16206064/a-prospective-clinical-study-of-epstein-barr-virus-and-host-interactions-during-acute-infectious-mononucleosis>

Інфекційний мононуклеоз у дорослих: дяякі клініко-епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу

Дзюбенко Наталія

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра інфекційних хвороб, місто Київ, Україна

Corresponding Author:

Nataliia Dziubenko

Email: tashadzu@gmail.com

Phone: +380953327142

Анотація: у статті висвітлено клініко-епідеміологічні особливості інфекційного мононуклеозу у дорослих на основі аналізу 222 пацієнтів, які проходили лікування в інфекційному відділенні Свято-Михайлівської клінічної лікарні в Києві у період з 2017 по 2023 рік. Інфекційний мононуклеоз переважно спричиняється вірусом Епштейна-Барр, проте серед його збудників також відзначають цитомегаловірус та герпесвірус людини 6-го типу. Метою дослідження було оцінити частоту та епідеміологічні характеристики інфекційного мононуклеозу у дорослих за шестирічний період спостереження. Дослідження включало ретроспективний аналіз медичної документації, клінічних проявів та лабораторно підтверджених діагнозів. Було встановлено, що захворюваність на інфекційний мононуклеоз залишалася стабільною у 2017–2019 роках, після чого у 2020–2021 роках не було зареєстровано жодного випадку, ймовірно, через вплив пандемічних обмежень, пов’язаних із коронавірусною хворобою 2019 року. У 2022–2023 роках зафіксовано відновлення випадків захворювання, що свідчить про відновлення циркуляції вірусу. Середньорічний рівень захворюваності розраховано на рівні 34 випадків на рік, що відповідає епідеміологічним даним, наведеним у літературі. Серед проаналізованих пацієнтів 57,3% становили чоловіки, а 42,7% – жінки, причому найвищий рівень поширеності відзначено у віковій групі від 18 до 29 років (70,3%). У ході дослідження встановлено, що вірус Епштейна-Барр був виявлений у 57,1% чоловіків і 42,9% жінок, тоді як цитомегаловірус частіше діагностували у жінок (10,8%), ніж у чоловіків (4,5%). Значна частина пацієнтів (77,02%) була госпіталізована з альтернативними попередніми діагнозами,

зокрема лакунарною ангіною (36,5%), а також фолікулярною ангіною (2,5%), гепатитом (1,5%), менінгітом (1,75%) та лихоманкою неясного генезу (0,5%). Отримані результати свідчать про те, що інфекційний мононуклеоз у дорослих часто має поліморфну клінічну картину, що може ускладнювати ранню діагностику. Статистичний аналіз проведено із застосуванням *t*-критерію Стьюдента, *W*-критерію Вілкоксона, методу хі-квадрат та коефіцієнта кореляції Спірмена, при рівні значущості $p=0,05$. Результати підкреслюють необхідність удосконалення стратегій диференційної діагностики, акцентуючи увагу клініцистів на інших проявах інфекційного мононуклеозу, зокрема гарячці, генералізованій лімфаденопатії та гепатосplenомегалії. Дослідження підкреслює значущість інфекційного мононуклеозу як клінічно важливого захворювання у дорослих та обґрунтovanу необхідність постійного епідеміологічного моніторингу.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, етіологія, епідеміологія, поширеність, ЕБВ, ЦМВ, клінічні прояви.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-092:612.4:616-009:616.1

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.64-71](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.64-71)

Received: June 07, 2025

Accepted: September 13, 2025

Laboratory Markers of Chronic and Acute Stress: Diagnostic Value and Clinical Implications (Part 1: Pathophysiology of Acute and Chronic Stress in the Context of Its Influence on Cardiovascular System)

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko¹, Yevheniia Bushman²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²University of North Carolina at Charlotte, Charlotte, North Carolina, USA

Corresponding Author:

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko

Email: shkvarok@nmu.ua

Abstract: chronic stress significantly impacts human health by dysregulating the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and autonomic nervous system (ANS), leading to neuroendocrine, immunological and metabolic imbalances. Chronic hyperactivity of this system increases cardiac output, induces vasoconstriction, and raises blood pressure, gradually leading to vascular remodeling, myocardial hypertrophy and an elevated risk of cardiovascular events. To explore the diagnostic and pathophysiological significance of neuroendocrine biomarkers in the assessment of stress and its influence on the cardiovascular system. A comprehensive literature review of 76 literature sources in English was conducted using PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar, focusing on the relationship between the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, the autonomic nervous system (ANS) and chronic stress; the search included peer-reviewed publications from 2020 to 2025 with keywords including “acute stress”, “chronic stress”, “HPA axis dysregulation”, “autonomic nervous system”, “chronic stress”, “cortisol”, “epinephrine”, “norepinephrine”, “dehydroepiandrosterone”, “dopamine”, “aldosterone”, “tumor necrosis factor alpha”, “interleukin-1”, “interleukin-6”, “C-reactive protein”, “insulin-like growth factor-1”, “cholesterol”, “albumin”, “glycosylated hemoglobin” and “cardiovascular system”; the inclusion criteria encompassed original research studies, systematic and narrative reviews, meta-analyses and clinical guidelines; non-peer-reviewed sources and publications not in English were generally excluded. Neuroendocrine biomarkers provide essential insights into the physiological burden of stress and the functioning of the HPA axis and ANS. Cortisol remains the most established biomarker for both acute and chronic stress, with hair cortisol offering unique advantages for long-term assessment. Catecholamines reflect acute sympathetic activation, but their diagnostic value in chronic stress is limited. Neuroendocrine markers enhances clinical decision-making and may support personalized strategies in stress-related diseases prevention and management. Early detection of elevated neuroendocrine markers associated with chronic stress may provide valuable insight into the mechanisms underlying increased cardiovascular risk and support more effective management of patients with cardiovascular disease.

Keywords: [Physiology](#); [Neuroendocrinology](#); [Hormones](#); [Cardiovascular System](#); [Cardiovascular Diseases](#); Stress.

Introduction

Chronic stress is one of the key factors influencing human health, gradually depleting the body's adaptive capabilities and contributing to the development of numerous somatic diseases [1]. Physiological stress is the body's adaptive response to internal or external challenges, divided into acute and chronic stress. Acute stress is a short-term reaction that activates the sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, temporarily increasing cortisol and heart rate (HR) before the body returns to homeostasis. In contrast, chronic stress persists over time, leading to sustained cortisol elevation, oxidative stress, and damage to physiological systems. While acute stress is generally protective, chronic stress contributes to aging, neurodegenerative diseases, and other health issues. Managing stress effectively is essential for preventing long-term health complications. Unlike acute stress, which triggers a short-term mobilization of physiological resources, chronic stress leads to prolonged alterations in the functioning of the neuroendocrine, immune and cardiovascular systems [2, 3]. Persistent exposure to stressors results in the exhaustion of adaptive mechanisms, hormonal imbalances, and dysregulation of inflammatory processes [3]. These changes create a foundation for the onset of severe conditions such as hypertension, ischemic heart disease, metabolic syndrome, depressive disorders, and even autoimmune diseases [3]. The pathogenesis of chronic stress is primarily driven by dysfunction of the HPA [1, 2, 3]. Continuous stimulation of this system leads to excessive cortisol production, which initially facilitates energy mobilization but eventually disrupts carbohydrate, lipid, and protein metabolism [2]. Chronically elevated cortisol levels suppress the hypothalamic negative feedback mechanism, further amplifying its secretion. Additionally, an imbalance between cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) negatively impacts neuroplasticity, cognitive function, and emotional stability [4]. Beyond HPA axis activation, the sympathetic nervous system plays a crucial role in the pathogenesis of chronic stress by promoting the release of catecholamines-

adrenaline, noradrenaline, and dopamine [5]. Chronic hyperactivity of this system increases cardiac output, induces vasoconstriction, and raises blood pressure, gradually leading to vascular remodeling, myocardial hypertrophy and an elevated risk of cardiovascular events [6]. Chronic stress, aging, and the development of neurodegenerative diseases are closely linked to persistently elevated cortisol levels in the blood [7]. Activation of HPA axis leads to the secretion of cortisol, the consequence of this is oxidative stress. Increased level of cortisol contributes to the release of reactive oxygen species (ROS) [8], which may damage DNA, RNA and proteins, thus, contributing to aging and development of age-associated diseases [9]. Oxidative stress, exacerbated by prolonged catecholamine elevation, contributes to vascular inflammation and the progression of atherosclerosis [10, 11]. Chronic stress also contributes to brain changes that may lead to anxiety and depression [12], impact reproductive system [13] and pathogenesis of autoimmune or inflammatory disorders [14, 15]. The diagnosis of chronic stress relies on a comprehensive analysis of neuroendocrine, immunological and metabolic markers. Key neuroendocrine markers include cortisol levels in various biological fluids (hair, saliva, serum, sweat, urine), DHEA concentrations and the cortisol/DHEA ratio, which reflects the balance between catabolic and anabolic processes [16]. A detailed analysis of laboratory markers of chronic stress allows for the assessment of physiological stress burden and the development of personalized strategies for preventing and managing stress-related disorders.

Materials and Methods

A comprehensive literature review of 76 literature sources in English was conducted using using PubMed, Scopus, Web of Science and Google Scholar to gather relevant articles for this manuscript. The search focused on the relationship between the HPA axis, the ANS and chronic stress. The keywords “acute stress”, “chronic stress”, “HPA axis dysregulation”, “autonomic nervous system”, “chronic stress”, “cortisol”, “epinephrine”, “norepinephrine”, “dehydroepiandrosterone”, “dopamine”, “aldosterone”, “tumor necrosis factor alpha”, “interleukin-1”, “interleukin-6”,

“C-reactive protein”, “insulin-like growth factor-1”, “cholesterol”, “albumin”, “glycosylated hemoglobin” and “cardiovascular system” were utilized. The search was restricted to peer-reviewed articles published between 2020 and 2025. To ensure a solid theoretical foundation, selected earlier textbooks and publications were consulted for key physiological concepts and essential definitions in basic medical science. The inclusion criteria encompassed original research studies, systematic and narrative reviews, meta-analyses and clinical guidelines; non-peer-reviewed articles and publications in languages other than English were mainly excluded.

Review and discussion

Pathophysiology of Chronic Stress

The physiological effects of stress are primarily mediated by the HPA axis and ANS. While acute stress triggers adaptive mechanisms that enhance alertness and physical performance, chronic stress leads to maladaptive changes that contribute to disease development [1, 2, 3]. In response to an acute stressor, the sympathetic nervous system (SNS) is rapidly activated, leading to the "fight-or-flight" reaction [17]. The hypothalamus signals the adrenal medulla to release catecholamines (adrenaline and noradrenaline), which increase HR, blood pressure, and glucose availability to prepare the body for immediate action [18]. Simultaneously, the HPA axis is activated: the hypothalamus secretes corticotropin-releasing hormone (CRH); CRH stimulates the pituitary gland to release adrenocorticotropic hormone (ACTH); ACTH prompts the adrenal cortex to release cortisol, a glucocorticoid that enhances energy mobilization, suppresses non-essential functions (such as digestion and immune activity) and modulates inflammatory responses [19]. The schematic representation of the sites of synthesis and action of hormones and mediators involved in the process of response to stress is shown in Figure 1.

Once the stressor is removed, negative feedback mechanisms inhibit the HPA axis, and cortisol levels return to baseline, restoring homeostasis. This acute stress response is adaptive and protective, as it enhances survival in dangerous or demanding situations [21].

When stress becomes chronic, the persistent activation of the HPA axis and SNS leads to dysregulation of multiple physiological systems. Prolonged exposure to elevated cortisol levels disrupts normal metabolic, immune and neurological functions. Unlike acute stress, where homeostasis is quickly restored, chronic stress leads to a state of prolonged imbalance, predisposing the body to various diseases [22].

Chronic activation of the HPA axis results in sustained cortisol secretion, which disrupts its normal negative feedback loop. Over time, this can lead to HPA axis dysfunction, characterized by either hypercortisolism (excess cortisol) or hypocortisolism (adrenal exhaustion). These imbalances contribute to metabolic disorders, immune suppression, and neurodegenerative changes. Prolonged stress alters neurotransmitter levels, particularly dopamine, serotonin, and gamma-aminobutyric acid (GABA), leading to mood disturbances, anxiety, and depression. Additionally, chronic stress promotes sympathetic dominance in the ANS, reducing parasympathetic activity responsible for rest and recovery. This imbalance contributes to increased HR and blood pressure (risk of hypertension and cardiovascular disease), impaired digestion due to suppressed parasympathetic function and sleep disturbances caused by excess arousal [23].

Constant exposure to the increased cortisol levels can downregulate antioxidant enzymes including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) [24], sabotaging organism's defense against oxidative stress. The chronic stress promotes inflammatory response which generates reactive oxygen species (ROS), magnifying oxidative stress. On the cellular level, chronic stress can lead to mitochondrial dysfunction [25], increasing electron leakage in the electron transport chain and generating excess ROS. This damages mitochondrial DNA and proteins, impairing metabolic pathways. Each of the pathways creates a vicious cycle, where oxidative stress further induces stress-related damage, leading to long-term effects on the healthspan. While acute stress can temporarily suppress inflammation, chronic stress exerts a pro-inflammatory effect that gradually undermines overall health. Elevated levels of cortisol, the

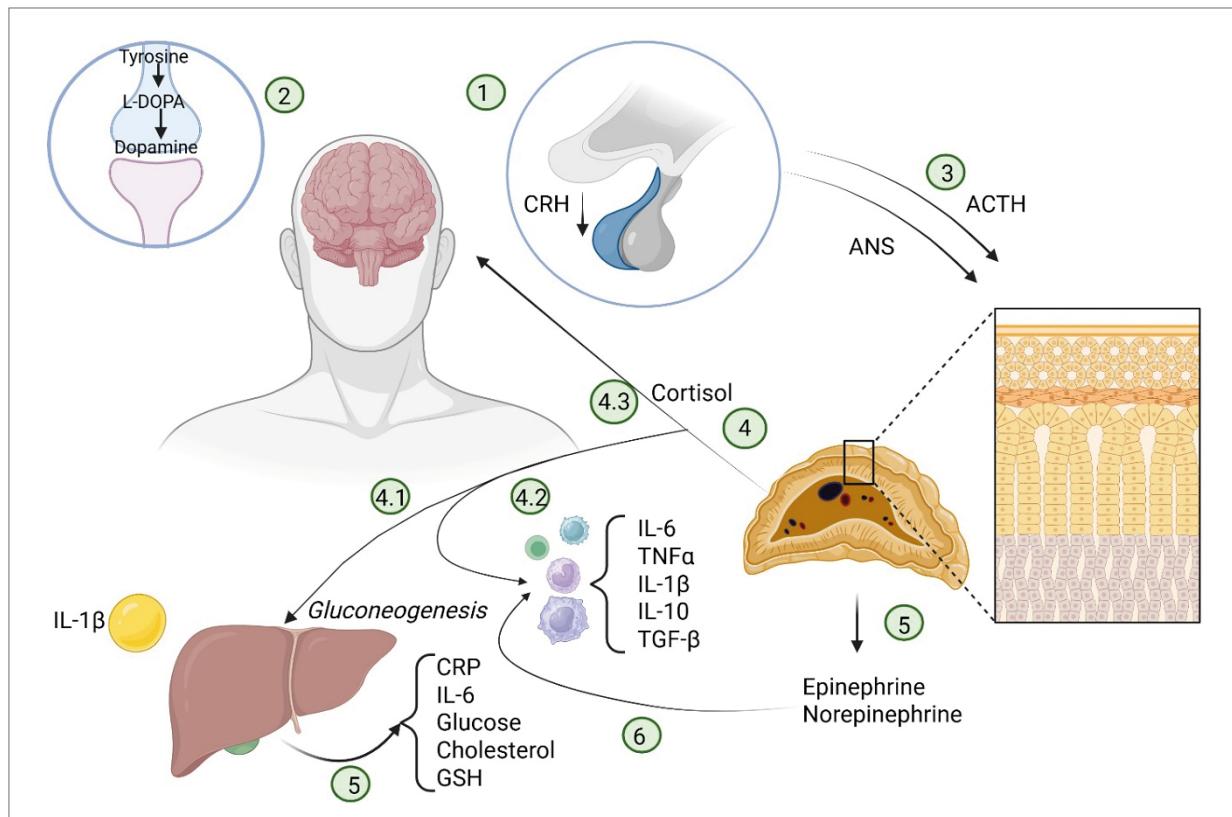


Figure 1. Interaction between the HPA axis and ANS stress response. The managed processes include:
 1) Activation of the Hypothalamus and CRH Release. CRH stimulates the anterior pituitary to release ACTH (adrenocorticotropic hormone) into the bloodstream. 2) Dopaminergic pathways are activated, influencing motivation, mood, and behavioral responses under stress. 3) ACTH acts on the adrenal cortex, promoting the synthesis and release of glucocorticoids, primarily cortisol. The autonomic nervous system is activated and gives an influence on adrenal's medulla. 4) The adrenal cortex releases cortisol, the key hormone of the stress response. Cortisol: 4.1 Stimulates gluconeogenesis in the liver (increasing blood glucose levels), 4.2 Modulates the immune system (can have both pro- and anti-inflammatory effects), increases levels of CRP, IL-6, cholesterol, glucose and reduces antioxidant capacity, 4.3 Negative feedback loop: Cortisol exerts negative feedback on the hypothalamus and anterior pituitary to suppress further CRH and ACTH release. 5) The autonomic nervous system is triggering the adrenal medulla to release epinephrine and norepinephrine. 6) Stress and cortisol also affect immune function: cytokines like IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-10 and TGF- β are released; a shift in balance between pro- and anti-inflammatory signals; immune cells influence liver function, promoting an acute-phase response.

body's primary stress hormone, disrupt immune regulation and lead to an overproduction of pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). This state of persistent low-grade inflammation becomes a silent contributor to multiple chronic diseases. One of the most critically affected systems is the cardiovascular system. Chronic inflammation accelerates the development of atherosclerosis – the buildup of fatty plaques in arterial walls. These plaques reduce arterial elasticity and narrow the vessel lumen, which restricts blood flow and increases blood pressure.

Over time, this leads to hypertension, coronary artery disease, heart attacks, and strokes. Stress-related hormonal imbalances (e.g., excessive cortisol and adrenaline) can also cause endothelial dysfunction, increased HR and elevated blood pressure – further stressing the cardiovascular system.

Given that cardiovascular diseases continue to be the leading cause of mortality worldwide, identifying and managing chronic stress is not just advisable is a public health priority. Regular monitoring of stress levels, blood pressure, and inflammatory markers, along with

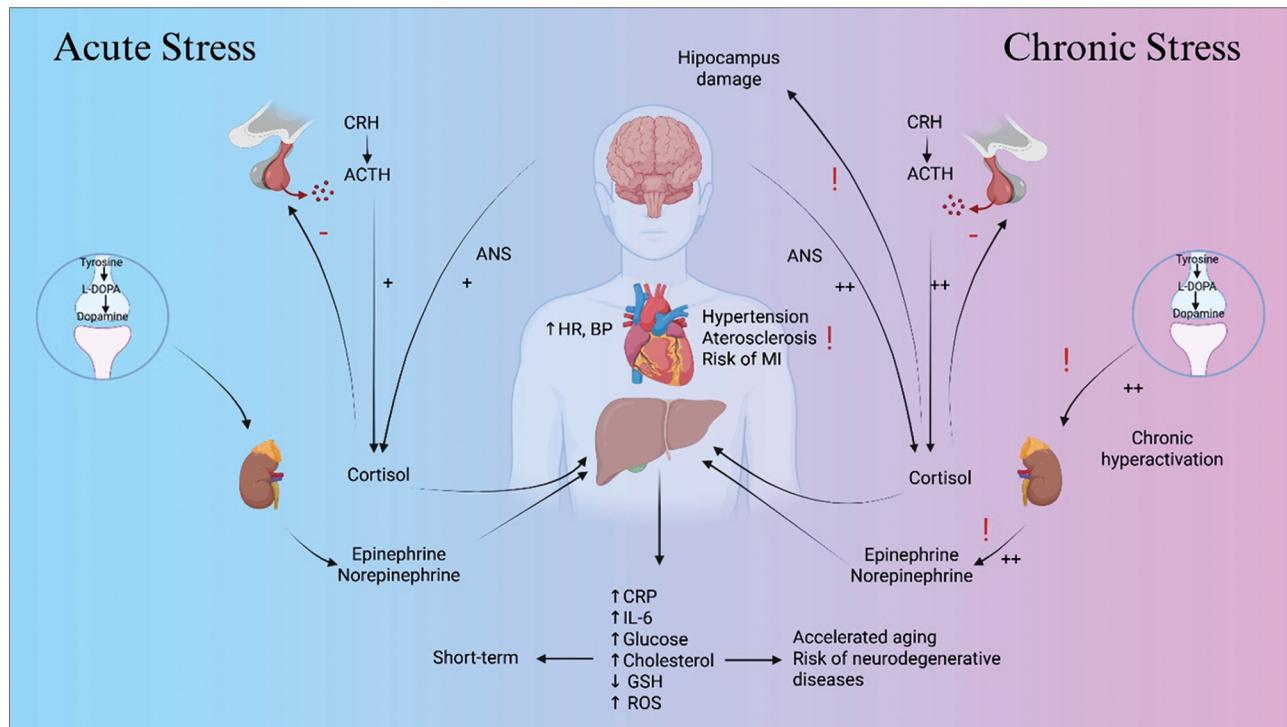


Figure 2. Comparison of the Mechanisms of Acute and Chronic Stress Development and Their Physiological Effects on the Human Body. 1) Acute stress: The hypothalamus is activated and begins to secrete CRH.

CRH stimulates the anterior pituitary gland to release ACTH, which then acts on the adrenal cortex, triggering the production of cortisol. The ANS is activated, stimulating the adrenal medulla to release the catecholamines epinephrine and norepinephrine. It leads to a short-term increase in heart rate and blood pressure, as well as elevated levels of glucose, cholesterol, CRP and IL-6. The body's antioxidant capacity (reduced glutathione GSH) is also rises, although ROS are simultaneously produced. These changes help mobilize energy and resources for rapid adaptation and survival during acute stress exposure. 2) Chronic stress: the continuous activation of the hypothalamus results in persistent CRH secretion, which causes the pituitary gland to chronically release ACTH. This maintains elevated cortisol levels in the body and leads to sustained hyperactivation of the sympathetic nervous system, which continuously secretes epinephrine and norepinephrine. This chronic state leads to damage of the hippocampus, which is responsible for memory and negative feedback regulation of the HPA axis, due to the prolonged influence of cortisol. As a result, the body's ability to regulate the stress response becomes impaired. Chronic stress is associated with an increased risk of hypertension, atherosclerosis, myocardial infarction, and neurodegenerative diseases. Metabolically, it is characterized by persistently elevated levels of glucose, cholesterol, CRP, IL-6 and ROS, along with reduced GSH, reflecting oxidative stress and depletion of the body's defenses.

lifestyle interventions, such as physical activity, mindfulness practices, and psychosocial support, are crucial steps in preventing life-threatening complications.

While acute stress is a normal and adaptive response that helps the body cope with immediate challenges, chronic stress leads to widespread physiological dysregulation that contributes to numerous chronic diseases. The prolonged overactivation of the HPA axis and ANS results in systemic inflammation, neurotransmitter imbalances and long-term damage to multiple organ systems. Understanding these mechanisms

highlights the importance of stress management strategies to reduce the risk of chronic stress-related health complications. The comparison of the mechanisms underlying the development of acute and chronic stress in the human body is presented in Figure 2.

Conclusions

The assessment of stress-related biomarkers provides a comprehensive understanding of stress pathophysiology. By integrating neuroendocrine, immunological, and metabolic markers, clinicians and researchers can develop targeted interventions to mitigate the adverse

effects of chronic stress. Early detection of elevated neuroendocrine markers associated with chronic stress may provide valuable insight into the mechanisms underlying increased cardiovascular risk and support more effective management of patients with cardiovascular disease. Future studies should focus on refining biomarker panels and exploring individualized therapeutic approaches to stress management.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Consent to publication

All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

The authors gratefully acknowledge the mentorship initiative established by the Ukrainian Science Diaspora and supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine. This initiative facilitated the authors' collaboration and contributed to the development of this manuscript.

ORCID ID and Autor contributions

[0000-0002-8308-7206](#) (A, B, C, D, E, F)

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko

[0000-0003-2983-6058](#) (B, C, D, E, F)

Yevheniia Bushman

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023 Nov 29;12(23):2726.
2. Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *JCM*. 2024 Oct 25;13(21):6394.
3. Sic A, Cvetkovic K, Manchanda E, Knezevic NN. Neurobiological Implications of Chronic Stress and Metabolic Dysregulation in Inflammatory Bowel Diseases. *Diseases*. 2024 Sept 18;12(9):220.
4. Dutheil F, De Saint Vincent S, Pereira B, Schmidt J, Moustafa F, Charkhabi M, et al. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry* [Internet]. 2021 July 6 [cited 2025 July 23];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.688367/full>
5. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, Alizadeh M, Dadkhah M, Shafia S, et al. Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sciences*. 2023 June 29;13(7):1010.
6. Malpas SC. Sympathetic Nervous System Overactivity and Its Role in the Development of Cardiovascular Disease. *Physiological Reviews*. 2010 Apr;90(2):513–57.
7. Joergensen A, Broedbaek K, Weimann A, Semba RD, Ferrucci L, Joergensen MB, et al. Association between Urinary Excretion of Cortisol and Markers of Oxidatively Damaged DNA and RNA in Humans. Borras C, editor. *PLoS ONE*. 2011 June 7;6(6):e20795.
8. Roychoudhury S, Chakraborty S, Choudhury AP, Das A, Jha NK, Slama P, et al. Environmental Factors-Induced Oxidative Stress: Hormonal and Molecular Pathway Disruptions in Hypogonadism and Erectile Dysfunction. *Antioxidants*. 2021 May 24;10(6):837.
9. Sotiropoulos I, Cerqueira JJ, Catania C, Takashima A, Sousa N, Almeida OFX. Stress and glucocorticoid footprints in the brain—The path from depression to Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008 Aug;32(6):1161–73.
10. Gao S, Wang X, Meng L bing, Zhang Y meng, Luo Y, Gong T, et al. Recent Progress of Chronic Stress in the Development of Atherosclerosis. Durazzo A, editor. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 July 23];2022(1). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2022/4121173>
11. Zuo L, Prather ER, Stetskiv M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *IJMS*. 2019 Sept 10;20(18):4472.
12. Ketcheson KD, Stinnett GS, Seasholtz AF. Corticotropin-releasing hormone-binding protein and stress: from invertebrates to humans. *Stress*. 2017 Sept 3;20(5):449–64.
13. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2005 Dec [cited 2025 July 23];3(1). Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-3-28>
14. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *The Lancet Oncology*. 2004 Oct;5(10):617–25.

15. Ravi M, Miller AH, Michopoulos V. The immunology of stress and the impact of inflammation on the brain and behaviour. *BJPsych advances*. 2021 May;27(3):158–65.

16. Noushad S, Ahmed S, Ansari B, Mustafa UH, Saleem Y, Hazrat H. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2021;15(5):46–59.

17. Chu B, Marwaha K, Sanvictores T, et al. Physiology, Stress Reaction. [Updated 2024 May 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541120/>

18. Khalil B, Rosani A, Warrington SJ. Physiology, Catecholamines. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507716/>

19. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2006 Dec 31;8(4):383–95.

20. Sic A, Bogicevic M, Brezic N, Nemr C, Knezevic NN. Chronic Stress and Headaches: The Role of the HPA Axis and Autonomic Nervous System. *Biomedicines*. 2025 Feb 13;13(2):463.

21. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1st edn Wiley; 2016 [cited 2025 July 23]. p. 603–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c150015>

22. Gerashchenko GV, Tukalo MA. Molecular and metabolic effects of chronic stress on health, aging and carcinogenesis. *Biopolym Cell*. 2025 Apr 14;41(1):23–31.

23. Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of Exercise Training on the Autonomic Nervous System with a Focus on Anti-Inflammatory and Antioxidants Effects. *Antioxidants*. 2022 Feb 10;11(2):350.

24. Juszczak G, Mikulska J, Kasperek K, Pietrzak D, Mrozek W, Herbet M. Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. *Antioxidants*. 2021 Sept 9;10(9):1439.

25. Stier A, Schull Q, Bize P, Lefol E, Haussmann M, Roussel D, et al. Oxidative stress and mitochondrial responses to stress exposure suggest that king penguins are naturally equipped to resist stress. *Sci Rep* [Internet]. 2019 June 12 [cited 2025 July 23];9(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-44990-x>

**Лабораторні маркери хронічного та гострого стресу:
діагностична цінність та клінічні наслідки
(Частина 1: Патофізіологія гострого та хронічного стресу в контексті
його впливу на серцево-судинну систему)**

Анастасія Шкварок-Лісовенко¹, Євгенія Бушман²

1 – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

2 – Університет Північної Кароліни в Шарлотті, Шарлотт, Північна Кароліна, СІІА

Corresponding Author:

Anastasiia Shkvarok-Lisovenko

Email:shkvarok@nmu.ua

Анотація: хронічний стрес суттєво впливає на здоров'я людини, спричиняючи дизрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) осі та автономної нервової системи (АНС), що призводить до нейроендокринних, імунологічних і метаболічних порушень. Хронічна гіперактивність цієї системи збільшує серцевий викид, викликає вазоконстрикцію та підвищує артеріальний тиск, поступово сприяючи ремоделюванню судин, гіпертрофії міокарда та зростанню ризику серцево-судинних подій. Метою роботи було дослідити діагностичне та патофізіологічне значення нейроендокринних біомаркерів в оцінці стресу та його впливу на серцево-судинну систему. Було проведено огляд літератури, що охоплює 76 джерел англійською мовою, за допомогою баз даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar, зосереджуючись на взаємозв'язку між гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою

віссю, автономною нервовою системою та хронічним стресом; пошук включав рецензовані публікації за період з 2020 по 2025 роки за ключовими словами: «гострий стрес», «хронічний стрес», «дисрегуляція ГГН-осі», «автономна нервова система», «кортизол», «епінефрин», «норепінефрин», «дегідроендростерон», «дофамін», «альдостерон», «фактор некрозу пухлин-альфа», «інтерлейкін-1», «інтерлейкін-6», «С-реактивний білок», «інсуліноподібний фактор росту-1», «холестерин», «альбумін», «глікозильований гемоглобін» та «серцево-судинна система». Критерії включення охоплювали оригінальні наукові дослідження, систематичні та наративні огляди, метааналізи та клінічні настанови; нерецензовані джерела та публікації не англійською мовою загалом виключалися. Нейроендокринні біомаркери надають важливу інформацію щодо фізіологічного навантаження, спричиненого стресом, та функціонування ГГН-осі й АНС. Кортизол залишається найбільш усталеним біомаркером як гострого, так і хронічного стресу, при цьому кортизол волosся має унікальні переваги для довготривалої оцінки. Катехоламіни відображають гостру симпатичну активацію, однак їх діагностичне значення при хронічному стресі є обмеженим. Використання нейроендокринних маркерів посилює клінічне прийняття рішень та може сприяти персоналізованим стратегіям профілактики та менеджменту захворювань, пов'язаних зі стресом. Раннє виявлення підвищення нейроендокринних маркерів, асоційованих із хронічним стресом, може надати цінну інформацію щодо механізмів підвищеного серцево-судинного ризику та сприяти ефективнішому веденню пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова. Стрес, фізіологія, нейроендокринологія, гормони, серцево-судинна система



Copyright: © 2025 by the authors;
licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access
article distributed under the terms
and conditions of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616-006.1-07-08:004.8

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.72-81](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.72-81)

Received: March 02, 2025

Accepted: June 27, 2025

Revolutionizing Cancer Care: The Role of Artificial Intelligence in Diagnosis, Prognosis, and Personalized Medicine

Artem Kharchenko¹, Alina Balabai²

¹ Student 3 year, Medical faculty №1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Authors:

Kharchenko Artem

Email: a.kharchenko.dev@gmail.com

Balabai Alina

Email: alina.balabai@gmail.com

Abstract: cancer remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide, with nearly 20 million new cases and 9.7 million deaths reported in 2022. The increasing burden of cancer, driven by population growth and aging, necessitates innovative solutions to improve diagnosis, prognosis, and treatment outcomes. Artificial Intelligence has emerged as a transformative tool in oncology, offering significant potential in cancer detection, diagnosis, and personalized treatment strategies. This review explores the real-world applications of Artificial Intelligence in oncology, focusing on lung cancer and breast cancer, two of the most prevalent and deadly cancers globally. Artificial Intelligence-driven technologies, particularly in imaging, pathology, and genomics, have demonstrated remarkable success in enhancing early detection, diagnostic accuracy, and treatment planning. In lung cancer, Artificial Intelligence-powered imaging tools, such as deep learning models, have shown high sensitivity and specificity in detecting small pulmonary nodules, often missed by traditional methods. Similarly, in breast cancer, Artificial Intelligence has proven effective in mammography interpretation, reducing false positives and false negatives, and alleviating the workload of radiologists. Despite its promising potential, the integration of Artificial Intelligence into clinical practice faces several challenges, including issues related to data quality, algorithmic biases, and ethical considerations. The "black box" nature of many Artificial Intelligence systems poses a significant barrier to clinical acceptance, highlighting the need for explainable Artificial Intelligence to provide transparent and interpretable decision-making processes. Furthermore, the successful implementation of Artificial Intelligence in oncology requires robust regulatory frameworks and standardized protocols to ensure patient safety and data security. This review underscores the transformative potential of Artificial Intelligence in revolutionizing cancer care, emphasizing the importance of addressing key challenges to harness its full potential. By enhancing early detection, reducing diagnostic errors, and enabling personalized treatment strategies, Artificial Intelligence has the potential to significantly improve patient outcomes and reduce the global burden of cancer. However, its successful integration into clinical practice will depend on interdisciplinary collaboration, ethical considerations, and a commitment to responsible implementation.

Keywords: [Artificial Intelligence](#); [Biomarkers](#); [Breast Neoplasms](#); [Lung Neoplasms](#); [Pathology](#).

Introduction

Cancer remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, with nearly 20 million new cases and 9.7 million cancer-related deaths reported in 2022. Current estimates suggest that 1 in 5 individuals will develop cancer during their lifetime, with approximately 1 in 9 men and 1 in 12 women succumbing to the disease. By 2050, over 35 million new cases are projected annually, representing a 77% increase compared to 2022, driven by population growth and aging trends [1].

The high cost of cancer treatments poses financial challenges for patients and healthcare systems, affecting treatment decisions and access even today [2]. Moreover, oncology faces numerous challenges that necessitate innovative solutions to improve cancer treatment and patient outcomes. Key challenges include drug resistance, the need for personalized medicine, and the integration of digital health technologies [3].

Artificial Intelligence (AI) is being utilized across multiple domains in oncology, including radiology, pathology, genomics, and clinical decision support [4]. It aids in cancer detection, diagnosis, and treatment by analyzing complex datasets such as imaging, genomics, and medical records [5]. Machine learning (ML) and deep learning (DL) techniques are particularly effective in mining data for tumor screening, diagnosis, and prognosis, thereby supporting precision medicine [6]. Recent achievements in precision medicine include the analysis of multi-omics data, which encompasses genomics, transcriptomics, and proteomics. This enables the development of targeted treatment strategies tailored to individual patients, improving clinical outcomes. Additionally, the ability to identify new biomarkers further supports personalized treatment plans [7]. Despite its promising potential, AI in oncology faces several challenges. These include issues related to data quality, algorithmic biases, and the need for ethical and responsible AI design. The integration of AI into clinical practice is also hindered by regulatory oversight and the need for validation in oncology-specific settings [8].

AI, as a term, refers to a branch of computer science that emulates human intelligence. These

systems are developed and programmed to perform cognitive functions such as decision-making, problem-solving, and learning [9]. ML is a subfield of AI, defined as a computational system based on a set of algorithms for analyzing data. It uses multiple layers of analysis to “learn” from initial data and “predict” future outcomes [10]. With each instance of data processing, the expansion of the dataset, adjustments in the arrangement of layers, and the depth of analysis, the quality of classification, regression, and data clustering significantly improves for specific tasks [11]. DL is an ML technique that comprises multiple layers of convolutional neural networks (CNN) [12]. DL incorporates different functional layers of artificial neurons or “nodes,” such as input layers, multiple hidden layers, and output layers [9]. Each “node” is connected to the initial and deeper layers via edges, and the strength of their connection is referred to as “weight” [13]. The input layer typically contains quantified values derived from the dataset of interest. For example, in AI-assisted histopathology image analysis, this data could represent the intensity value of a specific pixel in an image. The deeper, hidden layers of the DL model perform feature construction, refining the representations from previous layers [14]. Such algorithms can “learn” feature representations automatically, avoiding bias and unnecessary additional engineering, and providing accurate end-to-end results [15]. For instance, the differences between ML and DL algorithms for implementation in histopathology include training style, training time, algorithm complexity, data size, and data processing resources. While ML algorithms can train faster and have less complex structures, they are typically trainable with smaller datasets and require fully annotated data. In contrast, DL algorithms require significantly more training time, have highly complex models, and can produce accurate results with very large datasets and diverse levels of data annotation [16].

Aim

This study aims to analyze real-world applications of AI in oncology, focusing on its role in cancer diagnosis, prognosis, and treatment. By reviewing successful case studies and current AI-driven projects, this research

seeks to identify the best practices for integrating AI into clinical workflows in lung cancer (LC) and breast cancer (BC).

Materials and Methods

This review examined scientific works related to the application of AI models in oncology, focusing on publications from 2020 to 2024 available in scientific databases. The analysis of medical articles we conducted using combinations of the following terms: artificial intelligence, deep learning, machine learning, lung neoplasms, and breast neoplasms. More than 1,100 articles were reviewed to assess their originality and to ensure a diverse representation of the wide range of applications of AI systems in oncology-related contexts and 56 sources for references were selected that are most relevant to the topic. We chose LC and BC as the materials for our study, since these two malignant tumors were the most frequently encountered when processing the data. When analyzing the literature, we also paid attention to the use of the statistical AUC (area under the curve) metric of binary classification quality to evaluate the effectiveness of the AI model by the authors and considered only those articles where the AUC is more than 0.7.

Review and Discussion

The global AI in oncology market was valued at USD 2.80 billion in 2023 and is expected to grow at a compound annual growth rate of 28.92% from 2024 to 2030 [17], thus the medical community suggests that trends in financial growth, combined with the projected increase in the morbidity and prevalence of oncology-related conditions [1], makes a significant potential for the rapid implementation of AI-related technologies in clinical practice. This could also lead to the establishment of reliable "pipelines," laws, and standards for trustworthy and effective oncology treatment in the coming years.

Considering the current statistics of cancer incidence, LC remains one of the most prevalent and deadly cancers worldwide, with over 1.9 million cases reported globally in 2022 and more than half a million deaths attributed to it [18]. Traditionally, LC diagnosis relies on imaging techniques such as computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET),

which are considered the gold standard for identifying abnormal masses or tumors in the lungs [18]. However, accuracy of these methods is relatively low for early-stage LC detection and can be affected by various factors such as lung vacuolation or tissue reshaping [19] and AI-powered imaging tools, such as DL models, show great promise in improving early detection precision. These tools can identify small pulmonary nodules with high sensitivity and specificity, even for nodules as small as 3-5 millimeters and they can also flag suspicious areas for further review, which might easily be overlooked by the human eye [20].

For instance, a study by Liu et al. demonstrated that AI-assisted CT imaging achieved a sensitivity and specificity of 87%, with an AUC of 0.93. Their findings suggest that AI-assisted diagnostic systems for CT imaging exhibit high diagnostic accuracy for LC detection and hold significant potential for improving early detection rates. No less important, in our opinion, the study also highlights the limitations of human-driven diagnostic methods, which rely on manual pathology section analysis and the subjective nature of film reading, potentially leading to misdiagnoses [21]. However, it is important to note that AI-driven methods are significantly constrained by untimely data updates and small sample sizes, which can reduce their potential benefits and delay full development. A study by Kiraly et al. evaluated the importance of AI in LC screening across cohorts in the USA and Japan, involving 627 low-dose CT cases, where 141 cancer-positive cases were interpreted by 12 radiologists. The use of AI systems improved specificity by 5.5% in the USA and 6.7% in Japan, with no significant loss in sensitivity [22]. This work highlights the advantages of AI-assisted imaging in avoiding unnecessary lung biopsies, reducing overaggressive follow-up imaging.

From a pathomorphological point of view LC is a heterogeneous disease with various subtypes that behave differently, small-cell LC, may be especially difficult to detect early or may grow slowly, making them challenging to identify in the initial stages [23]. Avanzo et al. demonstrated the great capabilities of AI in early differentiation of LC by applying support vector

machine to distinguish adenocarcinoma from focal pneumonia based on CT and PET scans, achieving an accuracy of 87.6%. Additionally, their study highlighted AI's strength in assessing radiation effects and immunotherapy-induced pneumonitis, alongside its ability to differentiate between adenocarcinoma and pneumonia, and underscores AI's future influence to clinical practice in precise classification and early detection [24].

According to many authors, in addition to imaging for detecting malignant lung lesions, tumor markers (e.g., TTF-1, Napsin A, Rb, ALK, EGFR) are crucial for credible cancer identification, however, the clinical use of many well-known and newly identified biomarkers remains limited due to inconsistencies in oncology diagnosis and prognosis [25, 26]. A retrospective study by Zheng et al. utilized radiomics and ML to predict recurrence and survival outcomes in patients with LC. Using data from 217 patients, the study achieved an AUC of 0.79 in the training cohort and 0.70 in the validation cohort for prediction of lymph node metastasis in stage I-IIIB non-small cell LC [27]. The next important diagnostic criterion in LC diagnosis is nodule segmentation relies on image analysis that outlines lung nodule boundaries from the surrounding thoracic structures. This allows for the accurate measurement of nodule volume and size, as well as the determination of nodule composition and potential malignancy [28]. The research of Aydin et al. highlighted the strong AI's capability in predicting invasive adenocarcinoma from pure ground-glass nodules using CNN. Their study included 301 patients with LC pathologies, achieving a sensitivity of 0.93, a precision of 0.82, and an F1 score of 0.87 in detecting LC [29]. The methods demonstrated in these studies have the potential to enhance personalized treatment planning by noninvasively and accurately identifying high-risk patients, thereby improving preoperative staging and guiding adjuvant therapies.

Precise diagnosis in LC often relies on histological examinations, such as percutaneous puncture biopsy or bronchoscopy. These methods place a significant workload on oncology specialists. Rączkowska et al. showcased a CNN-

based approach for tumor microenvironment segmentation. Their study generated 23,199 image patches from hematoxylin-and-eosin-stained LC tissue. The CNN model achieved an AUC of up to 0.99 for tissue type classification in LC, a c-index of 0.723 for survival prediction, and an AUC of up to 73.5% for mutation classification [31]. This study not only demonstrated the strong trainability of AI for tissue classification in histopathology diagnosis of LC but also provided important insights for designing novel cancer treatments. Their work suggests the potential for AI to expand our understanding of the tumor microenvironment's effect on the tumor evolutionary process, and also AI can accurately assist in tumor grading, identifying molecular markers, and predicting treatment responses [30].

Another study related to histopathology detection of LC was presented by Noaman et al., which utilized various AI-related solutions, such as ML support vector machine, decision trees, random forests, and multinomial naïve Bayes, along with color histogram techniques for histopathological classification. Their approach achieved a remarkable accuracy of 99.683% for LC detection. When extended to BC detection, the same method achieved a commendable accuracy rate of 94.808% [32]. In our opinion, Noaman et al.'s study demonstrated the notable stability and universality of AI models, which allows for the successful reuse of the technology across different oncology areas without requiring excessive updates.

Another leading cause of cancer worldwide, according to US statistics for 2024, is BC in women: 310,720 new invasive cases, 56,500 cases of ductal carcinoma in situ, and 42,250 deaths per year [33]. The most common factors that increase the risk of BC development include family history, environmental exposures, mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes, long-term exposure to estrogen, and late menopause [34, 35]. Given the dire projections for the rise in BC incidence and the complexity of risk factor combinations, we believe AI has the potential to be a transformative tool in clinical oncology in terms of accurate diagnosis, workload optimization, and facilitating perso-

nalized treatment planning, ultimately leading to improved patient outcomes [36, 37]. Unfortunately, AI currently lacks the necessary quality and quantity of data for widespread implementation in real-world clinical practice, but the accuracy and specificity demonstrated in relatively small studies offer great promise for the future of AI in BC screening [38].

Interpreting mammograms is a complex and time-consuming task, and breast abnormalities can be missed by human radiologists. Using AI systems to identify structural abnormalities can significantly reduce false-positive and false-negative results, allowing for earlier detection and more accurate diagnosis. For example, Lotter et al. applied a DL model to mammography, which outperformed five specialists, increasing sensitivity by 14% in classifying the mammograms. This method was able to detect cancer at low screening rates and identify cancer in clinically negative previous mammograms [39,40].

Additionally, early detection of BC is critical to improving survival rates, increasing the chances of remission and improving overall patient outcomes [41]. This was demonstrated by the authors McKinney et al. who developed an AI system capable of outperforming human experts in interpreting mammograms, demonstrating its ability to more accurately and effectively assist in the early detection of BC. Their study showed an absolute reduction in false positives of 5.7% (US) and 1.2% (UK), and false negatives of 9.4% (US) and 2.7% (UK) [42].

Equally important in the clinical use of AI for BC screening is overcoming the limitations of human interpretation of mammography. A solution to this problem was solved by Schaffter et al., who combined the most effective AI algorithms, and their study achieved an AUC of 0.942 and 92.0% specificity with the same sensitivity [43]. While no AI algorithm has outperformed a doctor's trained eye, the combination of AI and a radiologist has significantly improved the accuracy of screening by a single user.

Naturally, the undeniable advantage is the ability of AI to ease the burden on healthcare professionals by automating repetitive and time-

consuming tasks such as image interpretation, pathology assessment, and administrative documentation. AI-powered systems can generate preliminary reports, prioritize urgent cases, and reduce diagnostic errors, allowing oncologists and radiologists to focus more on complex decision-making and direct patient care [44]. In a study by Ng et al., AI was evaluated as a secondary reader in a multi-site study and the results showed that AI-assisted reading reduced the need for a second human review by 87% while maintaining screening quality, and when used as an independent reader, AI reduced the number of cases referred to arbitration from 13% to 2% [42,45,46]. It appears that soon, if implemented in widespread medical practice, AI could improve overall efficiency, enhance interdisciplinary collaboration, and reduce burnout among healthcare workers. A retrospective cohort study by Rai-Povedano et al. analyzed data from the Cordoba Tomosynthesis Screening Trial, which included 15,986 women screened using AI-enhanced digital mammography and showed a 72.5% reduction in workload compared to traditional dual reading.[47]. A study by Pacilè et al. examined the impact of AI-assisted mammography on improving radiologists' diagnostic accuracy and examination time, with a diagnostic accuracy of AUC 0.797 and reading time of 62.79 seconds per case.[48]. We found interesting a population-based study by Lang et al. that demonstrated that AI can also classify mammograms into low- and high-risk categories, reducing unnecessary readings and minimizing false positives [49]. The results of these studies are promising and confirm the ability of AI to improve the efficiency of population screening, although further retrospective studies are needed.

The integration of AI into oncology faces certain complexities and critical issues that go beyond technical advances and touch upon fundamental ethical, regulatory, and clinical concerns. A major hurdle is the robustness and generalizability of AI models. Many algorithms are trained on datasets that may not be representative of diverse patient populations, introducing bias that can lead to suboptimal treatment recommendations for underrepresented groups [50]. The very promise of accurate

diagnostics that AI aims to realize risks being undermined by inconsistencies in data quality, as well as differences in access to advanced AI tools across healthcare settings [51]. Without standardized, high-quality data, many experts say AI risks perpetuating rather than reducing inequalities in cancer care [52].

Beyond the technical aspects, the role of AI in clinical decision making raises ethical and professional concerns [53]. Oncologists should be solely responsible for patient care, but the growing presence of AI in diagnostic imaging, treatment recommendations, and predictive analytics is blurring the lines of responsibility [54]. The lack of transparent decision-making processes in many AI systems, often described as "black boxes," creates problems among physicians who may find it difficult to interpret the information generated by AI [55]. This is where the need for explainable AI becomes critical. Explainable AI ensures that the rationale behind an AI model's recommendations is clear, interpretable, and clinically sound. Rather than simply providing an output, explainable AI allows oncologists to understand why a particular decision was made, facilitating informed decision-making and building trust in AI-powered oncology as a whole [56]. Without such interpretability, AI risks being seen as an opaque and unaccountable tool rather than a reliable support system in clinical practice.

Conclusions.

Our review of recent scientific research on the role of AI in oncology leads us to conclude that integrating AI into the diagnosis and treatment of LC and BC will drive a transformative shift in the medical field in the coming years. AI-driven technologies, particularly in imaging, pathology, and genomics, have shown significant potential in enhancing early detection, improving diagnostic accuracy, and advancing personalized treatment strategies. By leveraging ML and deep DL algorithms, AI can analyze complex datasets, such as medical imaging and multi-omics data, to identify subtle patterns that may be overlooked by human clinicians. This capability is especially crucial in the early stages of cancer, where timely intervention can significantly improve patient outcomes.

In LC, AI has shown remarkable success in enhancing the accuracy of imaging techniques like CT and PET scans, enabling the detection of small pulmonary nodules that are often missed by traditional methods. AI's ability to differentiate between benign and malignant lesions, as well as its potential to predict treatment responses, underscores its value in reducing unnecessary biopsies and optimizing treatment plans. Similarly, in BC, AI has proven to be a powerful tool in mammography interpretation, reducing false positives and false negatives, and alleviating the workload of radiologists. Studies have shown that AI-assisted systems can outperform human experts in certain cases, leading to earlier detection and more accurate diagnoses.

However, the widespread adoption of AI in oncology is not without challenges. Issues related to data quality, algorithm biases, and the need for ethical and responsible AI design must be addressed to ensure equitable and effective implementation. The "black box" nature of many AI systems poses a significant barrier to clinical acceptance, as oncologists require transparent and interpretable decision-making processes to trust and effectively utilize AI-generated insights. Explainable AI is therefore essential in bridging this gap, providing clinicians with clear and justifiable reasoning behind AI recommendations.

Moreover, the integration of AI into clinical workflows must be accompanied by robust regulatory frameworks and standardized protocols to ensure patient safety and data security. The potential for AI to exacerbate healthcare disparities, particularly in underrepresented populations, highlights the need for diverse and high-quality datasets in training AI models. As AI continues to evolve, interdisciplinary collaboration between oncologists, data scientists, and policymakers will be crucial in harnessing its full potential while addressing ethical and practical concerns. As we move forward, the continued development of AI technologies, coupled with a commitment to responsible implementation, will be essential in realizing the transformative potential of AI in oncology.

Financing

This project received no external financial support.

Conflict of interests

The authors declare no present or potential conflict of interests.

Consent to publication

The work is of a review nature, and all rules and regulations of the Committee on Ethics of Scientific Publications (COPE) were observed during its preparation and writing.

ORCID ID and author's contribution

[0009-0000-9054-6282](#) (A, B, C, D) Artem Kharchenko

[0000-0001-6716-5334](#) (C, D, E, F) Alina Balabai

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. [doi:10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
2. Bashkin O, Dopelt K, Asna N. Patients' and oncologists' perceptions towards the discussion on high-cost innovative cancer therapies: findings from a qualitative study. *BMJ Open.* 2022;12:e062104. [doi:10.1136/bmjopen-2022-062104](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062104).
3. Garg P, Malhotra J, Kulkarni P, Horne D, Salgia R, Singhal S. Emerging Therapeutic Strategies to Overcome Drug Resistance in Cancer Cells. *Cancers.* 2024;16(13):2478. [doi:10.3390/cancers16132478](https://doi.org/10.3390/cancers16132478).
4. Lotter W, Hassett M, Schultz N, Kehl K, Van Allen E, Cerami E. Artificial Intelligence in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Future Directions. *Cancer Discov.* 2024;14(1):OF1-OF16. [doi:10.1158/2159-8290.CD-23-1199](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-1199).
5. Zheng S, Meng Y. Artificial Intelligence in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024. [doi:10.6004/jnccn.2024.5009](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.5009).
6. Vobugari N, Raja V, Sethi U, Gandhi K, Raja K, Surani S. Advancements in Oncology with Artificial Intelligence—A Review Article. *Cancers.* 2022;14(5):1349. doi:10.3390/cancers14051349.
7. Liao J, Li X, Gan Y, Han S, Rong P, Wang W, et al. Artificial intelligence assists precision medicine in cancer treatment. *Front Oncol.* 2023;12:998222. [doi:10.3389/fonc.2022.998222](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.998222).
8. Kolla L, Parikh R. Uses and limitations of artificial intelligence for oncology. *Cancer.* 2024;130(12):2101-2107. [doi:10.1002/cncr.35307](https://doi.org/10.1002/cncr.35307).
9. Cui M, Zhang DY. Artificial intelligence and computational pathology. *Lab Invest.* 2021;101(4):412-422. [doi:10.1038/s41374-020-00514-0](https://doi.org/10.1038/s41374-020-00514-0).
10. Ahmad Z, Rahim S, Zubair M, Abdul-Ghafar J. Artificial intelligence (AI) in medicine, current applications and future role with special emphasis on its potential and promise in pathology: present and future impact, obstacles including costs and acceptance among pathologists, practical and philosophical considerations. A comprehensive review. *Diagn Pathol.* 2021;16(1):24. [doi:10.1186/s13000-021-01085-4](https://doi.org/10.1186/s13000-021-01085-4).
11. Janiesch C, Zschech P, Heinrich K. Machine learning and deep learning. *Electron Markets.* 2021;31(4):685-695. [doi:10.1007/s12525-021-00475-2](https://doi.org/10.1007/s12525-021-00475-2).
12. Qamar R, Zardari B. Artificial Neural Networks: An Overview. *Mesopotamian J Comput Sci.* 2023. [doi:10.58496/mjcs/2023/015](https://doi.org/10.58496/mjcs/2023/015).
13. Alaloul W, Qureshi A. Data Processing Using Artificial Neural Networks. In: Dynamic Data Assimilation - Beating the Uncertainties. IntechOpen; 2020. [doi:10.5772/intechopen.91935](https://doi.org/10.5772/intechopen.91935).
14. Moharkar V, Dhole V, Kumbhare P. Understanding the Basic Functionality of Artificial Neural Networks: From Architecture to Practical Applications. *Int Res J Mod Eng Technol Sci.* 2024. [doi:10.56726/irjmets50657](https://doi.org/10.56726/irjmets50657).
15. Zhu J, Liu M, Li X. Progress on deep learning in digital pathology of breast cancer: A narrative review. *Gland Surg.* 2022;11(4):751-766. [doi:10.21037/gs-22-11](https://doi.org/10.21037/gs-22-11).
16. McCaffrey C, Jahangir C, Murphy C, Burke C, Gallagher W, Rahman A. Artificial intelligence in digital histopathology for predicting patient prognosis and treatment efficacy in breast cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2024;24(5):363-377. [doi:10.1080/14737159.2024.2346545](https://doi.org/10.1080/14737159.2024.2346545).
17. Grand View Research. AI In Oncology Market Size, Share & Trends Analysis Report. Grand View Research. URL: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/artificial-intelligence-oncology-market-report> (accessed: February 21, 2025).

18. Jenkins R, Walker J, Roy UB. 2022 cancer statistics: Focus on lung cancer. *Future Oncol.* 2023;1-11. [doi:10.2217/fon-2022-1214](https://doi.org/10.2217/fon-2022-1214).

19. Fink MA, Bischoff A, Fink CA, Moll M, Kroschke J, Dulz L, et al. Potential of ChatGPT and GPT-4 for data mining of free-text CT reports on lung cancer. *Radiology.* 2023;308(3):e231829. [doi:10.1148/radiol.2023](https://doi.org/10.1148/radiol.2023).

20. Kenaan N, Hanna G, Sardini M, Iyoun M, Layka K, Hannounch Z, et al. Advances in early detection of non-small cell lung cancer: A comprehensive review. *Cancer Med.* 2024;13:e70156. [doi:10.1002/cam4.70156](https://doi.org/10.1002/cam4.70156).

21. Li W, Yu S, Yang R, Tian Y, Zhu T, Liu H, et al. Machine Learning Model of ResNet50-Ensemble Voting for Malignant–Benign Small Pulmonary Nodule Classification on Computed Tomography Images. *Cancers.* 2023;15(22):5417. [doi:10.3390/cancers15225417](https://doi.org/10.3390/cancers15225417).

22. Liu M, Wu J, Wang N, Zhang X, Bai Y, et al. The value of artificial intelligence in the diagnosis of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023;18(3):e0273445. [doi:10.1371/journal.pone.0273445](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273445).

23. Kiraly AP, Cunningham CA, Najafi R, Nabulsi Z, Yang J, Lau C, et al. Assistive AI in lung cancer screening: A retrospective multinational study in the United States and Japan. *Radiol Artif Intell.* 2024;6(3):e230312. [doi:10.1148/ryai.2024](https://doi.org/10.1148/ryai.2024).

24. Wolf A, Oeffinger K, Shih T, Walter L, Church T, Fonham E, et al. Screening for lung cancer: 2023 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2023;74(1):50-81. [doi:10.3322/caac.21811](https://doi.org/10.3322/caac.21811).

25. Avanzo M, Stancanello J, Pirrone G, Sartor G. Radiomics and deep learning in lung cancer. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(10):879-887. [doi:10.1007/s00066-020-01625-9](https://doi.org/10.1007/s00066-020-01625-9).

26. Chiu HY, Chao HS, Chen YM. Application of Artificial Intelligence in Lung Cancer. *Cancers.* 2022;14(6):1370. [doi:10.3390/cancers14061370](https://doi.org/10.3390/cancers14061370).

27. Das S, Dey M, Devireddy R, Gartia M. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors.* 2023;24(1):37. [doi:10.3390/s24010037](https://doi.org/10.3390/s24010037).

28. Zheng X, Shao J, Zhou L, et al. A comprehensive nomogram combining CT imaging with clinical features for prediction of lymph node metastasis in stage I-IIIB non-small cell lung cancer. *Ther Innov Regul Sci.* 2022;56(2):155-167. [doi:10.1007/s43441-021-00345-1](https://doi.org/10.1007/s43441-021-00345-1).

29. Pei Q, Luo Y, Chen Y, Li J, Xie D, Ye T. Artificial intelligence in clinical applications for lung cancer: diagnosis, treatment and prognosis. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60(12):1974-1983. [doi:10.1515/cclm-2022-0291](https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0291).

30. Aydin N, Çelik Ö, Aslan AF, Odabaş A, Dündar E, Şahin MC. Detection of Lung Cancer on Computed Tomography Using Artificial Intelligence Applications Developed by Deep Learning Methods and the Contribution of Deep Learning to the Classification of Lung Carcinoma. *Curr Med Imaging.* 2021;17(9):1137-1141. [doi:10.2174/1573405617666210204210500](https://doi.org/10.2174/1573405617666210204210500).

31. Sun M, Cui C. Transforming lung cancer care: Synergizing artificial intelligence and clinical expertise for precision diagnosis and treatment. *AIMS Bioeng.* 2023. [doi:10.3934/bioeng.2023020](https://doi.org/10.3934/bioeng.2023020).

32. Rączkowska A, Paśnik I, Kukiełka M, et al. Deep learning-based tumor microenvironment segmentation is predictive of tumor mutations and patient survival in non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2022;22:1001. [doi:10.1186/s12885-022-10081-w](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10081-w).

33. Noaman NF, Kanber BM, Smadi AA, Jiao L, Alsmadi MK. Advancing oncology diagnostics: AI-enabled early detection of lung cancer through hybrid histological image analysis. *IEEE Access.* 2024;12:64396-64415. [doi:10.1109/ACCESS.2024.3397040](https://doi.org/10.1109/ACCESS.2024.3397040).

34. Giaquinto A, Sung H, Newman L, Freedman R, Smith R, Star J, et al. Breast cancer statistics 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024. [doi:10.3322/caac.21863](https://doi.org/10.3322/caac.21863).

35. Winkler M, Hetjens S. Risk Factors and Preventive Measures for Breast Cancer. *J Clin Med.* 2024;13(16):4610. [doi:10.3390/jcm13164610](https://doi.org/10.3390/jcm13164610).

36. Nicolis O, De Los Angeles D, Taramasco C. A contemporary review of breast cancer risk factors and the role of artificial intelligence. *Front Oncol.* 2024;14:1356014. [doi:10.3389/fonc.2024.1356014](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1356014).

37. Sacca L, Lobaina D, Burgoa S, Lotharius K, Moothedan E, Gilmore N, et al. Promoting Artificial Intelligence for Global Breast Cancer Risk Prediction and Screening in Adult Women: A Scoping Review. *J Clin Med.* 2024;13(9):2525. [doi:10.3390/jcm13092525](https://doi.org/10.3390/jcm13092525).

38. Freeman K, Geppert J, Stinton C, Todkill D, Johnson S, Clarke A, et al. Use of artificial intelligence for image analysis in breast cancer screening programmes: systematic review of test accuracy. *BMJ.* 2021;374:n1872. [doi:10.1136/bmj.n1872](https://doi.org/10.1136/bmj.n1872).

39. Conant E, Talley M, Parghi C, Sheh B, Liang S, Pohlman S, et al. Mammographic Screening in Routine Practice: Multisite Study of Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography Screenings. *Radiology.* 2023;308:e221571. [doi:10.1148/radiol.221571](https://doi.org/10.1148/radiol.221571).

40. Lotter W, Diab AR, Haslam B, Kim JG, Grisot G, Wu E, et al. Robust breast cancer detection in mammography and digital breast tomosynthesis using an annotation-efficient deep learning approach. *Nat Med.* 2021;27(2):244-249. [doi:10.1038/s41591-020-01174-9](https://doi.org/10.1038/s41591-020-01174-9).

41. Ding R, Xiao Y, Mo M, Zheng Y, Jiang Y, Shao Z. Breast cancer screening and early diagnosis in Chinese women. *Cancer Biol Med.* 2022;19(4):450-467. [doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0676](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2021.0676).

42. McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, Antropova N, Ashrafian H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature.* 2020;577(7788):89-94. [doi:10.1038/s41586-019-1799-6](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6).

43. Schaffter T, Buist DSM, Lee CI, Nikulin Y, Ribli D, Guan Y, et al. Evaluation of Combined Artificial Intelligence and Radiologist Assessment to Interpret Screening Mammograms. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200265. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.0265](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0265).

44. Shamszare H, Choudhury A. Clinicians' Perceptions of Artificial Intelligence: Focus on Workload, Risk, Trust, Clinical Decision Making, and Clinical Integration. *Healthcare.* 2023;11(16):2308. [doi:10.3390/healthcare11162308](https://doi.org/10.3390/healthcare11162308).

45. Ng AY, Glocker B, Oberije C, Fox G, Sharma N, James JJ, et al. Artificial intelligence as supporting reader in breast screening: A novel workflow to preserve quality and reduce workload. *J Breast Imaging.* 2023;5(3):267-276. [doi:10.1093/jbi/wbad010](https://doi.org/10.1093/jbi/wbad010).

46. Dembrower K, Wåhlin E, Liu Y, Salim M, Smith K, Lindholm P, et al. Effect of artificial intelligence-based triaging of breast cancer screening mammograms on cancer detection and radiologist workload: a retrospective simulation study. *Lancet Digit Health.* 2020;2(9):e468-e474. [doi:10.1016/S2589-7500\(20\)30185-0](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30185-0).

47. Raya-Povedano JL, Romero-Martín S, Elías-Cabot E, Gubern-Mérida A, Rodríguez-Ruiz A, Álvarez-Benito M. AI-based strategies to reduce workload in breast cancer screening with mammography and tomosynthesis: A retrospective evaluation. *Radiology.* 2021;300(1):57-65. [doi:10.1148/radiol.2021202951](https://doi.org/10.1148/radiol.2021202951).

48. Pacilè S, Lopez J, Chone P, Bertinotti T, Grouin JM, Fillard P. Improving breast cancer detection accuracy of mammography with the concurrent use of an artificial intelligence tool. *Radiol Artif Intell.* 2020;2(6):e190145. [doi:10.1148/ryai.2020190143](https://doi.org/10.1148/ryai.2020190143).

49. Lång K, Dustler M, Dahlblom V, Åkesson A, Andersson I, Zackrisson S. Identifying normal mammograms in a large screening population using artificial intelligence. *Eur Radiol.* 2021;31(3):1687-1692. [doi:10.1007/s00330-020-07165-1](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07165-1).

50. Mehari M, Sibih Y, Dada A, Chang SM, Wen PY, Molinaro AM, et al. Enhancing neuro-oncology care through equity-driven applications of artificial intelligence. *Neuro Oncol.* 2024;26(11):1951-1963. [doi:10.1093/neuonc/noae127](https://doi.org/10.1093/neuonc/noae127).

51. Chua I, Gaziel-Yablowitz M, Korach Z, Kehl K, Levitan N, Arriaga Y, et al. Artificial intelligence in oncology: Path to implementation. *Cancer Med.* 2021;10(12):4138-4149. [doi:10.1002/cam4.3935](https://doi.org/10.1002/cam4.3935).

52. Lotter W, Hassett M, Schultz N, Kehl K, Van Allen E, Cerami E. Artificial Intelligence in Oncology: Current Landscape, Challenges, and Future Directions. *Cancer Discov.* 2024;14(1):OF1-OF16. [doi:10.1158/2159-8290.CD-23-1199](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-23-1199).

53. Zheng S, Meng Y. Artificial Intelligence in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024. [doi:10.6004/jnccn.2024.5009](https://doi.org/10.6004/jnccn.2024.5009).

54. Duwe G, Mercier D, Wiesmann C, Kauth V, Moench K, Junker M, et al. Challenges and perspectives in use of artificial intelligence to support treatment recommendations in clinical oncology. *Cancer Med.* 2024;13:e7398. [doi:10.1002/cam4.7398](https://doi.org/10.1002/cam4.7398).

55. Shreve J, Khanani S, Haddad T. Artificial Intelligence in Oncology: Current Capabilities, Future Opportunities, and Ethical Considerations. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-10. [doi:10.1200/EDBK_350652](https://doi.org/10.1200/EDBK_350652).

56. Al-Ansari N, Al-Thani D, Al-Mansoori R. User-Centered Evaluation of Explainable Artificial Intelligence (XAI): A Systematic Literature Review. *Hum Behav Emerg Technol.* 2024. [doi:10.1155/2024/4628855](https://doi.org/10.1155/2024/4628855).

Революція в лікуванні раку: роль штучного інтелекту в діагностиці, прогнозуванні та персоналізованій медицині

Артем Харченко¹, Аліна Балабай²

¹ Студент, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Доцентка, Кафедра патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Authors:

Kharchenko Artem

Email: a.kharchenko.dev@gmail.com

Balabai Alina

Email: alina.balabai@gmail.com

Анотація: рак залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі, причому у 2022 році було зареєстровано майже 20 мільйонів нових випадків і 9,7 мільйона смертей. Зростаюче навантаження, спричинене зростанням населення та його старінням, вимагає інноваційних рішень для покращення діагностики, прогнозування та результатів лікування. Штучний інтелект став революційним інструментом в онкології, що відкриває значний потенціал у виявленні раку, діагностиці та розробці персоналізованих стратегій лікування. Цей огляд розглядає реальні застосування штучного інтелекту в онкології, зосереджуючись на раку легень і раку молочної залози — двох із найпоширеніших і найсмертельніших видів раку у світі. Технології, що орієнтовані на штучний інтелект, зокрема у візуалізації, патології та геноміці, досягли значного успіху у вдосконаленні раннього виявлення, підвищенні точності діагностики та покращенні планування лікування. У випадку раку легень інструменти візуалізації на основі штучного інтелекту, зокрема глибокі нейронні мережі, продемонстрували високу чутливість і специфічність у виявленні дрібних легеневих вузлів, які часто залишаються непоміченими традиційними методами. Подібним чином, у діагностиці раку молочної залози штучний інтелект довів свою ефективність в інтерпретації мамографічних зображень, зменшуючи кількість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів, а також зниження навантаження на радіологів. Незважаючи на перспективний потенціал, інтеграція штучного інтелекту в клінічну практику стикається з численними викликами, що включають питання якості даних, алгоритмічні упередження та етичні аспекти. «Чорний ящик» багатьох систем штучного інтелекту є серйозним бар'єром для їх прийняття в клінічній практиці, що підкреслює необхідність розробки пояснюваного штучного інтелекту для забезпечення прозорості та інтерпретованості прийняття рішень. Крім того, успішна імплементація штучного інтелекту в онкологію потребує створення надійних регуляторних рамок та стандартизованих протоколів для гарантування безпеки пацієнтів і захисту даних. Цей огляд висвітлює трансформаційний потенціал штучного інтелекту у революціонізації онкологічної допомоги, наголошуючи на важливості подолання ключових викликів для реалізації його повного потенціалу. Завдяки вдосконаленню раннього виявлення, зниженню діагностичних помилок і забезпеченням персоналізованих стратегій лікування штучний інтелект може суттєво покращити результати лікування пацієнтів і зменшити глобальне навантаження онкологічних захворювань. Проте його успішна інтеграція в клінічну практику буде залежати від міждисциплінарної співпраці, підходів згідно етичних протоколів і відповідального впровадження.

Ключові слова: Біомаркери; Новоутворення легенів; Новоутворення молочної залози; Патологія; Штучний інтелект.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.211–002.2–08:616.248–056.7:616.98:578.834–036.22**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.82-88](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.82-88)**

Received: January 28, 2025

Accepted: June 01, 2025

The Impact of Transferred COVID-19 on Sinonasal Symptoms in Patients with Chronic Polyposis Rhinosinusitis and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease

Ivan Moldovanov, Diana Zabolotna

State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Ivan Moldovanov

E-mail: ivankriv2508199528@gmail.com

+380953345499

Abstract: chronic rhinosinusitis (CRS) is a prevalent disease affecting 5-15% of the population, characterized by prolonged inflammation of the mucosa of the paranasal sinuses. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) accounts for approximately 18-20% of all CRS cases and has a more severe clinical course compared to CRS without nasal polyps (CRSsNP). A particular group of patients includes those with CRSwNP associated with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), which comprises asthma, rhinosinusitis with polyps, and intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This study aimed to evaluate the impact of a past COVID-19 infection on sinonasal symptoms and quality of life in patients with chronic polypous rhinosinusitis and aspirin triad based on the analysis of SNOT-22 questionnaire scores and endoscopic assessment results using the Lund-Kennedy scale. The study was conducted among outpatients at the clinic of the State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of National Academy of Sciences of Ukraine." Sixty patients aged 18 to 75 years with a diagnosis of chronic polypous rhinosinusitis with NSAID intolerance were selected and divided into two groups: Group 1 (17 patients) who did not have COVID-19 and Group 2 (43 patients) who had a history of COVID-19. Group 2 was further divided into two subgroups: Subgroup 2A (18 patients, who reported no impact of COVID-19 on the course of CRS) and Subgroup 2B (25 patients, who reported a subjective worsening of CRS after COVID-19). A survey was conducted using the SNOT-22 questionnaire, and endoscopic examination of the nasal cavity was performed with assessment using the Lund-Kennedy scale. The analysis of the SNOT-22 results showed that the mean scores in Group 1 were 41.9 ± 17.94 , and in Group 2, they were 43.62 ± 20.12 , with no statistically significant differences ($p=0.812$). The mean scores in Subgroups 2A and 2B were 44.3 ± 19.4 and 43.0 ± 21.2 , respectively, also with no statistically significant differences ($p=0.874$). The endoscopic assessment using the Lund-Kennedy scale did not reveal significant differences between the groups ($p=0.588$). The study results indicate that a past COVID-19 infection did not have a statistically significant impact on sinonasal symptoms in patients with chronic polypous rhinosinusitis and aspirin triad. COVID-19 did not lead to a significant worsening of the clinical course of the disease, warranting further studies to explore the virus's impact on other aspects of respiratory health in patients with AERD.

Key words: [Asthma](#); [COVID-19](#); [Nasal Polyps](#); [Respiratory Tract Diseases](#); [Rhinosinusitis](#); Aspirin-Induced; Sino-Nasal Outcome Test.

Introduction

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a complex disease with multiple etiological factors, characterized by prolonged inflammation of the mucous membrane of the paranasal sinuses. This pathology affects approximately 5-15% of the population [1]. Based on nasal endoscopy findings, CRS is generally classified into two main categories: with polyps (CRSwNP) and without polyps (CRSsNP) [1]. CRSwNP accounts for approximately 18-20% of all CRS cases and has a more pronounced clinical course and higher morbidity compared to CRSsNP [2]. The prevalence of CRSwNP is estimated at 2-4% of the general population, with symptoms such as nasal glandular rhinorrhea, nasal congestion, loss of smell, and facial pain or pressure persisting for more than 12 weeks [1].

Depending on the degree of eosinophilic infiltration in the nasal mucosa, CRSwNP can be divided into two variants: eosinophilic and non-eosinophilic, each with distinct inflammatory characteristics. In Europe and North America, eosinophilic CRSwNP is primarily associated with type II inflammation, whereas in East Asian countries, type I inflammation predominates. Type II inflammation is characterized by high levels of cytokines released by Th2 cells, such as IL-4, IL-5, and IL-13, as well as ILC2 cells, eosinophils, and mast cells [3]. This type of inflammation leads to more treatment-resistant conditions and more frequent recurrences. Non-eosinophilic CRSwNP is associated with Th1/Th17 immune responses, dominated by cytokines released by TH cells (IL-17A, IL-8, and IL-22, IFN-gamma, TNF- α), along with inflammation in which neutrophils predominate [4]. Patients diagnosed with eosinophilic CRSwNP have a higher degree of olfactory loss, which positively correlates with the severity of nasal mucosal inflammation [1]. Additionally, an increased frequency and severity of nasal dysfunction have been observed in cases where CRSwNP is accompanied by asthma or respiratory disease exacerbated by aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (AERD) [5].

AERD (Aspirin-exacerbated respiratory disease) is a pathological condition that develops in adults and is characterized by

a triad of symptoms, including asthma, eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), and respiratory reactions to cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors [6,7]. Symptoms affecting both the upper and lower respiratory tracts are often difficult to manage, and many patients experience frequent asthma exacerbations and require repeated endoscopic sinus surgeries, even with appropriate medical treatment, including intranasal and oral corticosteroids [8].

Since March 2020, the COVID-19 outbreak has significantly altered daily clinical practice in the field of ear, nose, and throat diseases [9]. As the nasal cavity serves as the entry point for the respiratory tract, its physiological and pathological conditions can significantly influence the development of both upper and lower respiratory diseases. However, the impact of COVID-19 on the course of CRSwNP associated with NSAID intolerance remains poorly understood [10].

Currently, the SNOT-22 questionnaire is widely used to assess the quality of life in CRS patients [11]. This questionnaire has already proven its effectiveness, reliability, and, most importantly, ease of use. SNOT-22 consists of 22 questions, each rated on a 5-point scale, where 0 indicates the absence of symptoms and 5 represents the most severe symptoms [12]. The questionnaire has also been adapted for use in Ukraine [13]. In addition to the SNOT-22 questionnaire, CRS severity can be assessed using endoscopic evaluation methods [14]. Several scoring systems exist, but the most widely used is the one described by Lund and Kennedy (Table 1).

The Lund-Kennedy endoscopic assessment system describes visual pathological conditions in the nasal cavity and paranasal sinuses, including the presence of polyps, discharge, edema, scarring, and crusting. This system is most relevant for evaluating CRSwNP, particularly for comparing pre- and post-endoscopic sinus surgery findings [15].

Aim

The aim of this study was to determine the impact of past COVID-19 infection on sinonasal symptoms and quality of life in patients with

Table 1. Endoscopic assessment using the Lund-Kennedy scoring system, with each nasal cavity evaluated separately.

Criteria and evaluation of endoscopic examination	Points		
	0	1	2
Polyps in the middle nasal passage	None	Are limited to the middle nasal passage	In the nasal cavity
Discharge in the middle nasal passage	None	Liquid and transparent	Thick and purulent
Swelling of the middle nasal passage	None	Light-moderate	Medium-heavy
Score for each half of the nose separately			

chronic polypous rhinosinusitis and aspirin triad, based on the analysis of SNOT-22 questionnaire scores and endoscopic evaluation using the Lund-Kennedy scale.

Materials and Methods

The study was conducted during 2022–2024 among outpatients at the clinic of the State Institution "O.S. Kolomychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine." A total of 60 patients aged 18 to 75 years diagnosed with chronic polypous rhinosinusitis with NSAID intolerance were selected. Patients were surveyed using the SNOT-22 questionnaire and underwent endonasal endoscopic examination with evaluation using the Lund-Kennedy scale.

Inclusion criteria:

- Patients diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with NSAID intolerance, aged 18 to 75 years.

Exclusion criteria:

- Patients with a history of nasal surgery.
- Patients with nasal cavity neoplasms.
- Patients with psychiatric disorders.
- Patients with severe COVID-19 requiring ICU admission or mechanical ventilation.

According to medical records, all patients were vaccinated against COVID-19, and 72.2% (43 patients) had a history of COVID-19 infection between 2020 and 2022. Patients were divided into two groups:

- Group 1: 17 patients who had never had COVID-19.
- Group 2: 43 patients with a history of COVID-19.

Group 2 was further subdivided into two subgroups:

- Subgroup 2A: 18 patients who reported that past COVID-19 infection had no im-

pact on the course of chronic polypous rhinosinusitis with aspirin triad.

- Subgroup 2B: 25 patients who subjectively reported a worsening of chronic polypous rhinosinusitis with aspirin triad following COVID-19 infection.

For statistical analysis, Student's t-test for two independent samples, the ϕ -test using Fisher's angular transformation method, and the Wilcoxon rank-sum test with a two-tailed critical region were used to compare the central tendencies of two independent samples in evaluating endoscopic findings based on the Lund-Kennedy scale. Statistical data analysis was performed using MedStat v.5.2.

Results

A survey was conducted among patients with chronic polypous rhinosinusitis and AERD using the SNOT-22 questionnaire. According to the results of the SNOT-22 assessment, the total scores in the study and control groups were distributed as follows:

- Group I (17 patients): Mean score 41.9 ± 17.94
- Group II (43 patients): Mean score 43.62 ± 20.12

The obtained results are presented in Figure 1.

Statistical analysis was performed using Student's t-test for two independent samples. The result was $t = 0.24$, indicating that the difference in mean scores was not statistically significant ($p = 0.812$, $p > 0.05$).

A further comparison was conducted between the SNOT-22 scores of Subgroups 2A and 2B within Group 2 (patients with CRSwNP, AERD, and a history of COVID-19). The results were as follows:

- Subgroup 2A (18 patients): Mean score 44.3 ± 19.4

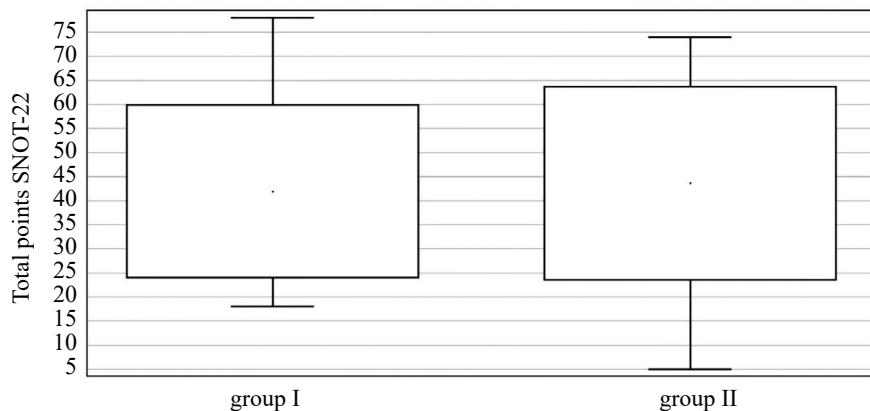


Figure 1. Distribution of patients in Groups 1 and 2 based on SNOT-22 questionnaire results.

- Subgroup 2B (25 patients): Mean score 43.0 ± 21.2

Student's t-test for two independent samples was used for statistical analysis, yielding $t = 0.16$. The difference between the means was not statistically significant ($p = 0.874$, $p > 0.05$), as illustrated in Figure 2.

Endonasal endoscopic examinations were performed on patients from both Groups I and

II, with evaluations conducted using the Lund-Kennedy scoring system. The distribution of patients from Groups I and II according to the Lund-Kennedy endoscopic assessment is presented in Figure 3.

Statistical analysis was performed using the Wilcoxon rank-sum test with a two-tailed critical region to compare central tendencies between two independent samples. The result was $W = 170.0$,

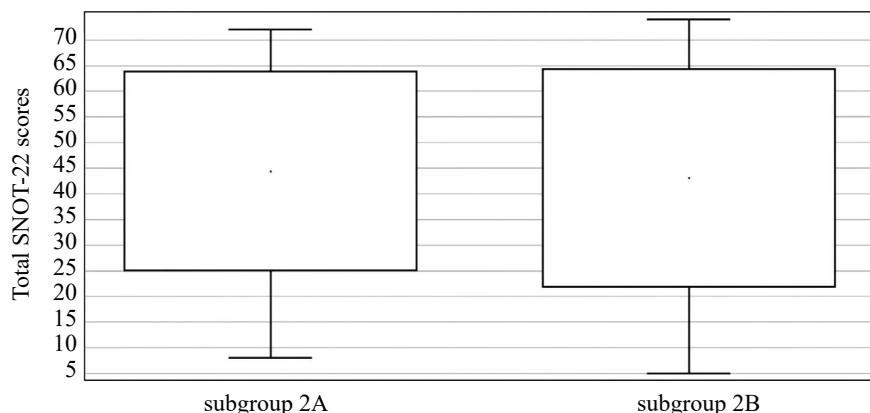


Figure 2. Distribution of patients in Group II based on SNOT-22 questionnaire results

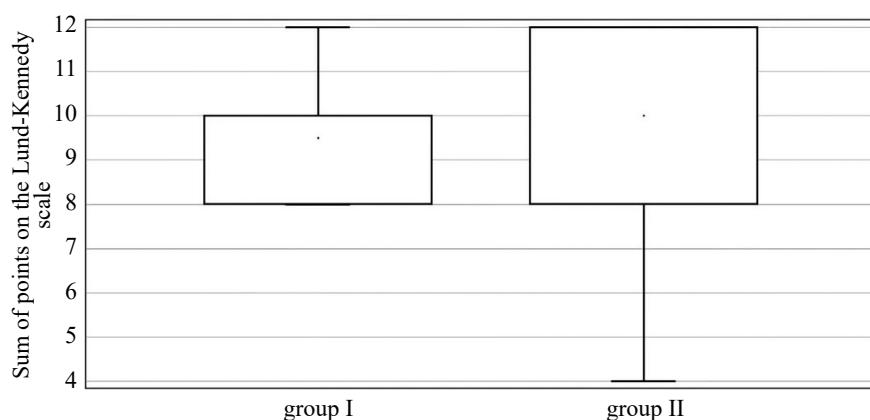


Figure 3. Distribution of scores based on endoscopic examination using the Lund-Kennedy scale

indicating that the difference was not statistically significant ($p = 0.588$, $p > 0.05$).

Discussion

A detailed analysis of all SNOT-22 questionnaire items was conducted, comparing Group I with both subgroups. No significant differences were found across most SNOT-22 parameters among the examined patients. Fisher's angular transformation method was used for statistical analysis, showing that disturbances in taste and smell in Subgroup 2B slightly differed from the control group. However, these differences were not statistically significant ($\varphi = 1.501$, $p > 0.05$).

These findings suggest that while some patients with CRSwNP and AERD who had COVID-19 may have experienced taste and smell disturbances, these symptoms were not significantly pronounced or widespread compared to CRSwNP and AERD patients without a history of COVID-19.

Overall, the data indicate no clear association between prior COVID-19 infection and an impact on sinonasal symptoms in patients with CRSwNP and AERD. The subjective worsening of CRSwNP and AERD symptoms following COVID-19 infection could not be statistically confirmed. Additionally, the endoscopic findings in the nasal cavity of patients with a history of COVID-19 did not significantly differ from those of patients with CRSwNP and AERD who had not contracted COVID-19.

Conclusions

The analysis of SNOT-22 results in both groups and their subgroups revealed no correlation between the worsening of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) in patients with a history of COVID-19. The obtained results suggest that COVID-19 does not significantly affect sinonasal symptoms. This finding is scientifically valuable, as it helps to exclude the hypothesis of a pronounced negative impact of SARS-CoV-2 infection on the course of CRSwNP with AERD and confirms the relative

stability of the disease. For clinicians, this provides practical reassurance that disease management in such patients does not require major modifications in the post-COVID-19 period.

It is important to note that this study did not examine the impact of COVID-19 on pulmonary symptoms, which are a leading component of CRSwNP with AERD. Future research involving allergists and pulmonologists will allow for a more comprehensive assessment of COVID-19's role in the progression of respiratory diseases associated with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug intolerance. Finally, given the variability of viral infections, it remains difficult to predict the long-term consequences of COVID-19 in this patient population, underscoring the importance of continued observation and multidisciplinary investigation.

Ethical Approval

The study was approved by the Ethics Committee of the State Institution "O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine. All participants provided written informed consent for participation in the study, including consent for the publication of the study materials.

Funding

This study has no external funding sources.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest exist among the authors in preparing and writing this article.

Consent for Publication

The author has read and approved the final version of the manuscript. All authors consented to the publication of this manuscript.

ORCID ID and Author Contributions

[0000-0002-9354-6701](https://orcid.org/0000-0002-9354-6701) (A B C) Ivan Moldovanov

[0000-0001-7807-8148](https://orcid.org/0000-0001-7807-8148) (D E) Diana Zabolotna

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Writing the article, D – Critical revision of the article, E – Final approval of article

REFERENCES

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
2. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz BS, Mercer DG, Mahdavinia M, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jul-Aug;5(4):1061-1070.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.027.
3. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1449-1456.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1324.
4. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Nov;138(5):1344-1353. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.041.
5. Gudziol V, Michel M, Sonnenfeld C, Koschel D, Hummel T. Olfaction and sinonasal symptoms in patients with CRSwNP and AERD and without AERD: a cross-sectional and longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1487-1493. doi: 10.1007/s00405-016-4366-x.
6. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D₂: a dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):245-52. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.031.
7. Buchheit KM, Cahill KN, Katz HR, Murphy KC, Feng C, Lee-Sarwar K, et al. Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 May;137(5):1566-1576.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.020.
8. Llyl A, Laidlaw TM, Lundberg M. Pathomechanisms of AERD-Recent Advances. *Front Allergy*. 2021 Sep 10;2:734733. doi: 10.3389/falgy.2021.734733.
9. De Bernardi F, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Castelnuovo P. How to Reorganize an Ear, Nose, and Throat Outpatient Service During the COVID-19 Outbreak: Report From Northern Italy. *Laryngoscope*. 2020 Nov;130(11):2544-2545. doi: 10.1002/lary.28716.
10. Jian L, Yi W, Zhang N, Wen W, Krysko O, Song WJ, et al. Perspective: COVID-19, implications of nasal diseases and consequences for their management. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):67-69. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.030.
11. Khan AH, Reaney M, Guillemin I, Nelson L, Qin S, Kamat S, et al. Development of Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) Domains in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2022 May;132(5):933-941. doi: 10.1002/lary.29766.
12. Dejaco D, Riedl D, Huber A, Moschen R, Giotakis AI, Bektic-Tadic L, et al. The SNOT-22 factorial structure in European patients with chronic rhinosinusitis: new clinical insights. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 May;276(5):1355-1365. doi: 10.1007/s00405-019-05320-z.
13. Shkorbotun Y. EVALUATION OF THE UKRAINIAN VERSION OF SNOT-22 QUESTIONNAIRE VALIDITY FOR ASSESSING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL SEPTUM DEVIATION. *Georgian Med News*. 2020 Nov;(308):43-47.
14. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021 Mar;11(3):213-739. doi: 10.1002/alr.22741. Erratum in: *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022 Jul;12(7):974. doi: 10.1002/alr.22987.
15. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep;117(3 Pt 2):S35-40. doi: 10.1016/S0194-59989770005-6.

Вплив перенесеного COVID-19 на синоназальну симптоматику у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом та аспірин асоційованим респіраторним захворюванням

Іван Молдованов, Діана Заболотна

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»,
Київ, Україна

Corresponding Author:

Ivan Moldovanov

E-mail: ivankriv2508199528@gmail.com
+380953345499

Анотація: хронічний риносинусит є поширеним захворюванням, що вражає 5-15% населення та характеризується тривалим запаленням слизової оболонки навколоносових пазух. Хронічний риносинусит з поліпами становить приблизно 18-20% усіх випадків хронічного риносинуситу та має тяжчий клінічний перебіг порівняно з хронічним риносинуситом без поліпів. Особливу групу пацієнтів складають хворі на хронічний риносинусит з поліпами, асоційований з аспірин-експербованою респіраторною хворобою, яка включає астму, риносинусит з поліпами та непереносимість нестероїдних протизапальних препаратів. Це дослідження спрямоване на оцінку впливу перенесеного COVID-19 на синоназальну симптоматику та якість життя у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом та аспіриною тріадою на основі аналізу показників опитувальника SNOT-22 та ендоскопічної оцінки за шкалою Lund-Kennedy. Дослідження проводилося протягом 2022-2024 років, серед амбулаторних пацієнтів клініки ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України». Було відібрано 60 пацієнтів віком від 18 до 75 років з діагнозом хронічний поліпозний риносинусит з непереносимістю нестероїдних протизапальних препаратів, яких розподілили на дві групи: перша група (17 пацієнтів) не хворіла на COVID-19, друга група (43 пацієнтів) мала підтверджений анамнез COVID-19. Пацієнти другої групи були додатково поділені на дві підгрупи: підгрупа 2A (18 пацієнтів), які не відзначили впливу COVID-19 на перебіг хронічного риносинуситу, та підгрупа 2B (25 пацієнтів), які повідомили про суб'єктивне погіршення стану після COVID-19. Було проведено анкетування за допомогою SNOT-22 та ендоскопічне дослідження з оцінкою за шкалою Lund-Kennedy. Аналіз отриманих результатів показав, що середні значення у першій групі становили $41,9 \pm 17,94$, у другій групі — $43,62 \pm 20,12$, без статистично значущих відмінностей ($p=0,812$). У підгрупах 2A та 2B середні бали становили відповідно $44,3 \pm 19,4$ та $43,0 \pm 21,2$, також без статистично значущих відмінностей ($p=0,874$). Ендоскопічна оцінка за шкалою Lund-Kennedy не виявила значних відмінностей між групами ($p=0,588$). Результати дослідження вказують на те, що перенесений COVID-19 не мав статистично значущого впливу на синоназальну симптоматику у пацієнтів із хронічним поліпозним риносинуситом та аспіриною тріадою. COVID-19 не спричинив значного погіршення клінічного перебігу захворювання, що потребує подальших досліджень для вивчення його впливу на інші аспекти респіраторного здоров'я у пацієнтів з аспірин-експербованою респіраторною хворобою.

Ключові слова: Аспірин-індукована астма; COVID-19; захворювання дихальних шляхів; назальні поліпи; риносинусит; тест оцінки синоназальних симптомів.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.61-006.6-091.8-06:616.36-033.2+616.71-006.34]-073.7

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.89-102](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.89-102)

Received: May 21, 2025

Accepted: July 30, 2025

The use of complex radionuclide methods in the detection of metastatic lesions of the skeleton and liver in kidney cancer

**Yehor Lazar¹, Danylo Yevdoshenko², Anastasiia Mazur², Olena Mironova²,
Hanna Romanenko², Anatoly Makarenko³**

¹ Municipal non-profit enterprise "Kyiv City Clinical Oncology Center", Kyiv, Ukraine.

² Department of radiology and radiation medicine, National Medical University named after O.O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine.

³ Department radionuclide diagnostics Communal non-commercial company "Kyiv City Clinical Hospital No.18", Ministry of Health Ukraine, Kyiv, Ukraine.

Corresponding Author:

Olena Mironova

E-mail: mironovarad@gmail.com

+380506418181

Abstract: metastasis of kidney cancer occurs to the bones in 30% of cases, and to the liver in 60%. One of the radiation methods for detecting metastatic lesions of the skeleton and liver is radionuclide. Osteoscinigraphy is a specific study in the diagnosis of bone metastases, mainly of the osteoblastic type. For the diagnosis of liver metastases, radionuclide methods are used "in vivo" and "in vitro". Static hepatoscintigraphy, compared to ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging, is less informative in finding secondary lesions. One of the most sensitive methods for detecting secondary liver damage is radioimmunoassay of specific tumor markers. The main ones are alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9. Their concentration in the blood serum increases tenfold when the malignant process spreads to the liver. In the radionuclide department of the KMCL No. 18, which is located at the Department of Radiology and Radiation Medicine of the O.O. Bogomolets National Medical University, patient S., 62 years old, with right-sided renal cell carcinoma of stage II (T2N0M0), underwent radionuclide studies of the skeleton, liver, function of the single left kidney (after right-sided nephrectomy), and tumor markers. The reason for this was the absence of secondary lesions of these organs on X-ray computed tomograms in the presence of pain syndrome in the lower back and heaviness in the right hypochondrium. Radionuclide examination of the skeleton revealed slight hyperfixation of the radiopharmaceutical (up to 150%) from L1 to L5, which did not confirm the presence of secondary spinal lesions. The functional capacity of the left kidney was reduced. The absence of drug accumulation on hepatoscintigram was not detected, but a diffuse-uneven decrease in its uptake by cells of the reticuloendothelial system was observed, which is characteristic of hepatitis. However, the levels of tumor markers characteristic of focal liver damage significantly exceeded the norm. Based on which a conclusion was made regarding metastatic damage to this organ. Thus, patients with hepatocellular kidney cancer are recommended to undergo a comprehensive radiation examination with the inclusion of radionuclide methods both "in vivo" and "in vitro" to determine tumor markers specific for secondary liver damage.

Key words: [Metastases](#); [Renal Cell Carcinoma](#); [Tumor Markers](#); [Radioimmunoassay](#); [Hepatocellular Cancer](#); Dynamic Renoscintigraphy; Osteoscinigraphy; Static Hepatoscinigraphy.

Introduction

One of the most common types of kidney cancer is renal cell carcinoma (RCC) (up to 85%), which arises from the degeneration of epithelial cells of the proximal tubules and collecting ducts. It ranks 10th among all cancers and 3rd among malignant tumors of the genitourinary system. In Ukraine, incidental detection of RCC by ultrasound (US) and X-ray computed tomography (CT) has increased significantly (comparison of data from 1997 and 2021). The incidence rate among women increased from 6.2 per 100 thousand population in 1997 to 8.7 per 100 thousand population in 2021. The mortality rate among the female population in 1997 was 2.7 per 100 thousand population, and in 2021 – 3.1 per 100 thousand population [1]. The diagnosis of RCC is established in healthcare institutions of Ukraine on the basis of the “Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary (Specialized) and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care” for Kidney Cancer [2]. Before starting specialized treatment, it is necessary to conduct a number of examinations to determine signs of malignant tumor growth and the stage of the disease. This is a package of general laboratory tests and such radiation methods as ultrasound of the abdominal cavity (40-60% of kidney tumors are detected incidentally); CT of the chest and abdominal cavities; dynamic renoscintigraphy (DRSG) to determine the functional state of the kidneys before and after surgery; magnetic resonance imaging (MRI) of the kidneys, urinary tract and brain (in the presence of neurological symptoms), or in case of allergy to X-ray contrast and pregnant women without impaired renal function; osteoscintigraphy (OSG) is mandatory in the presence of pain in the bones of the skeleton and increased alkaline phosphatase (ALP) in the blood serum [3, 4].

RCC is divided into stages:

Stage I – tumor cells differ slightly from normal ones, develop slowly. The tumor is localized in the middle of the kidney and does not protrude beyond the renal capsule.

Stage II – cancer cells have clearly defined differences, grow slowly. The tumor may extend beyond the renal capsule.

Stage III – the tumor affects the lymphatic and circulatory systems. Stage IV – undifferentiated cells are significantly different from healthy ones, metastases are observed in neighboring organs (liver, lungs), distant lymph nodes and organs.

In 30% of cases, RCC spreads to the bones. It most often affects the vertebrae, hip joints, and ribs, causing severe pain, fractures, and cracks [5]. This can lead to induration and growths (in the osteoblastic type of metastasis) or destruction of bone tissue (in the osteolytic type) [6]. In 60% of cases, RCC metastasizes early to the liver, which is manifested by heaviness in the right hypochondrium, bitterness in the mouth, and sometimes jaundice. The main radiological methods for detecting metastatic lesions of the skeleton today remain CT and OSG. However, each of them has its own advantages and disadvantages. CT is more informative in cases of lytic metastases (Mts) and significant bone damage [6]. OSG, on the contrary, is more informative even in small areas of lesion, but mainly osteoblastic type of metastasis. In this case, hyperfixation of the radiopharmaceutical preparation (RPP) is noted above 150% compared to normal bones [7]. To detect secondary liver lesions, ultrasound, CT, MRI and radionuclide methods are used. However, their informativeness directly depends on the size of the lesions, with a diameter of up to 5 mm they may not be visualized. Therefore, if there is a suspicion of the Mts spread of a malignant process to the liver, it is better to study tumor markers (TM), which are specific for its metastatic lesions [8]. One of the mandatory research methods for RCC is DRSG, which is necessary to determine the preoperative function of each kidney to exclude the occurrence of renal failure in the postoperative period, and the function of a single kidney in the postoperative period.

Aim

To investigate the informativeness of radionuclide research methods in detecting secondary skeletal and liver lesions in renal cell carcinoma.

Materials and methods

Patient S., aged 62, was diagnosed with stage II RCC (T2N0M0) of the right kidney in 2017

according to the protocol for managing patients with a diagnosis of RCC and underwent right-sided nephrectomy. In 2024, she underwent the following radionuclide studies: OSG, DRSG, static hepatoscintigraphy (SHSG) and determination of TM by radioimmunoassay (RIA). All studies were performed in the radionuclide diagnostics department of the KNP "KMKL No.18", which is located on the basis of the Department of Radiology and Radiation Medicine of the O.O. Bogomolets National Medical University. OSG, DRSG and SGSH were performed on a gamma camera SPECT-1 "AMCRIS-H Limited" (Ukrainian-American Enterprise), with computer software "Spect Work" (Ukraine). And for RIA, a gamma counter "Gamma-12" was used. OSG and DRSG were performed with one radiopharmaceutical preparation (RPP) of nephro and osteotropic type – methylenediphosphonic acid (MDP) from the company "Polatom" (Poland), labeled with radioactive technetium 99m – Poltech 99mTc-MDP. Technetium was obtained using a molybdenum 99 (Mo99) generator system from the same company directly in the radionuclide department (Fig.1).

The use of one RPP with an activity of 600 MBQ for the study of both the skeleton and the kidneys is due to the fact that phosphate compounds, in addition to osteotropy, also have renal kinetics. The greatest activity in the kidneys is detected within 20 minutes after intravenous bolus administration of the drug, which allows them to be studied at this time.



Gamma camera SPECT-1



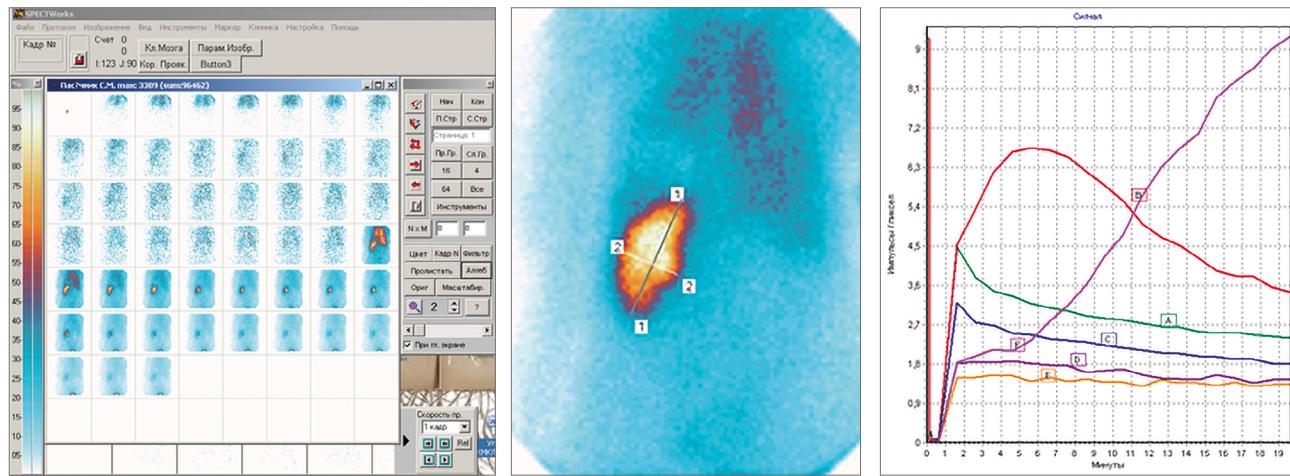
Gamma counter "Gamma-12"

With the help of DRSG, functional parameters such as glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow, and secretory-excretory capacity are determined [9]. The study was performed in the horizontal position of the patient with the gamma camera detector placed under the bed in such a way that its longitudinal diameter was parallel to the spine, and the transverse diameter was at the level of the XII ribs. During the minute, indirect renangiogram (IRNG) data were obtained with a frequency of 1 frame/sec. Subsequently, information collection continued for 20 min with a frequency of 1 frame/min. On the total image of the kidney for the first 10 minutes, its area, size, shape, uniformity of RPP accumulation and time of its excretion into the bladder were assessed. For quantitative computer processing, the following areas of interest were selected: the heart, the "site" of the right kidney, the left kidney, and the urinary bladder. As a result, the kinetic curves of the RPP through the heart (cardiac), the left kidney, and the area of the missing right kidney (renograms) were obtained (Fig. 2).

The glomerular filtration rate (GFR) was calculated from the cardiac curve, and the parameters of the time transport of RPP were calculated from the renograms. The maximum accumulation of RPP for 3-5 min was taken as 100% and the percentage contribution of the left kidney was determined. The analysis of its secretory and excretory function was carried out by a data processing program and consisted in calculating the main parameters:

Mo⁹⁹ generator

Fig. 1. Equipment and generator system for conducting radionuclide research



Frame-by-frame image of the dynamics of the RPP over 20 min.

Measurement of the area and size of the left kidney

Graphical representation of the dynamics of RPP: A – heart, B – left kidney zone, C – "place" of the right kidney, D and E – body background, F – urinary bladder.

Fig. 2. DRSG in patient S

- Tmax – time of maximum accumulation of RPP in the kidney (min);
- T1/2max – half-life of RPP from the kidney (min);
- GFR (ml/min) – separate per kidney, total, standardized (by body area);
- E20 – % of RPP elimination from the kidney for 20 min. in relation to the max. accumulation of RPP.

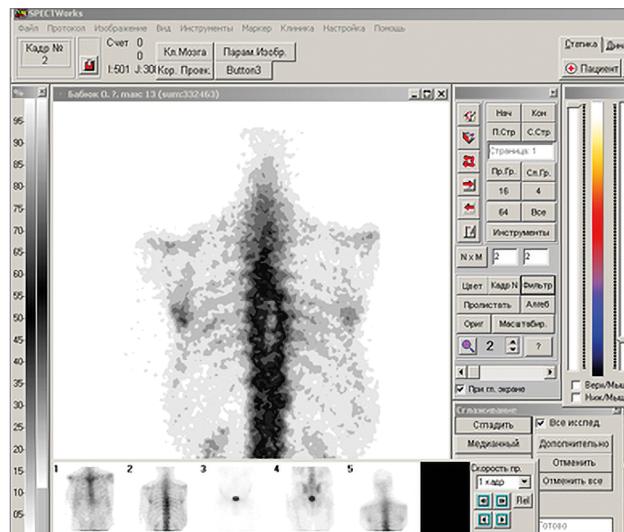
Normally, up to 32% of the total RPP activity is filtered. The data were entered into a standard study protocol developed at the Department of Radiology and Radiation Medicine.

2-3 hours after administration of the RPP, when its absorption in the bones reaches its maximum level, OSG was also performed with the patient lying down. Initially, the study was performed in the "Whole Body" mode (in anterior and posterior projections) with screening of the urinary bladder for simultaneous visualization of all parts of the skeleton. Then we moved on to a polypositional examination (also in the front and back projections). The collection of information on the gamma camera computer continued until 600,000 pulses were obtained from each field. Normally, radioactivity accumulates more in spongy bones – the vault and base of the skull, the facial skeleton, the spine, ribs, angles and edges of the scapulae, the pelvic bones, and the epiphyses of long tubular bones. For quantitative

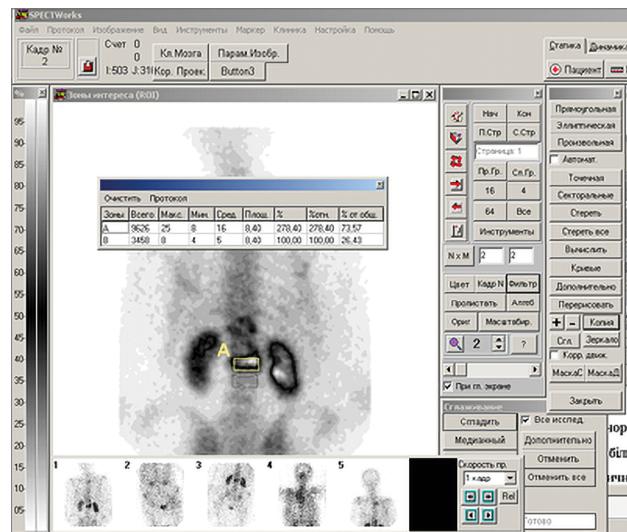
evaluation of osteoscintigrams, hyperfixation zones and normal areas of the bone system were selected. The inclusion of RPP in a suspicious area of bone tissue up to 110-125% was considered the norm. At 130-150% (in the absence of injuries or endoprosthetics), inflammatory or degenerative-dystrophic processes, or secondary lesions of a lytic nature, were suspected. RPP hyperfixation of more than 150% was considered as confirmation of Mts [10, 11] (Fig. 3).

The obtained indicators, along with the doctor's comments, were entered into a standardized research protocol developed at the Department of Radiology and Radiation Medicine (Fig. 4).

Radionuclide studies of the liver were performed using "in vivo" and "in vitro" methods, namely – HSG and RIA. Scintigraphic methods are divided into dynamic (to determine the function of the hepatobiliary system) and static (to assess the position of the organ, its relationship with other organs; size, shape, contours; nature of the lesion; detection of portal hypertension syndrome; prevalence of focal lesions). Their use depends on the indications and objectives of the study. In order to detect Mts liver damage, SGHS was performed 2 weeks after DRSG and OSG. The study was performed 20 minutes after intravenous administration of a colloidal solution of technetium with an activity of 1 MBq/kg of



Polypositional research



Quantitative processing of polypositional OSG results

Fig. 3. Computer processing of OSG results

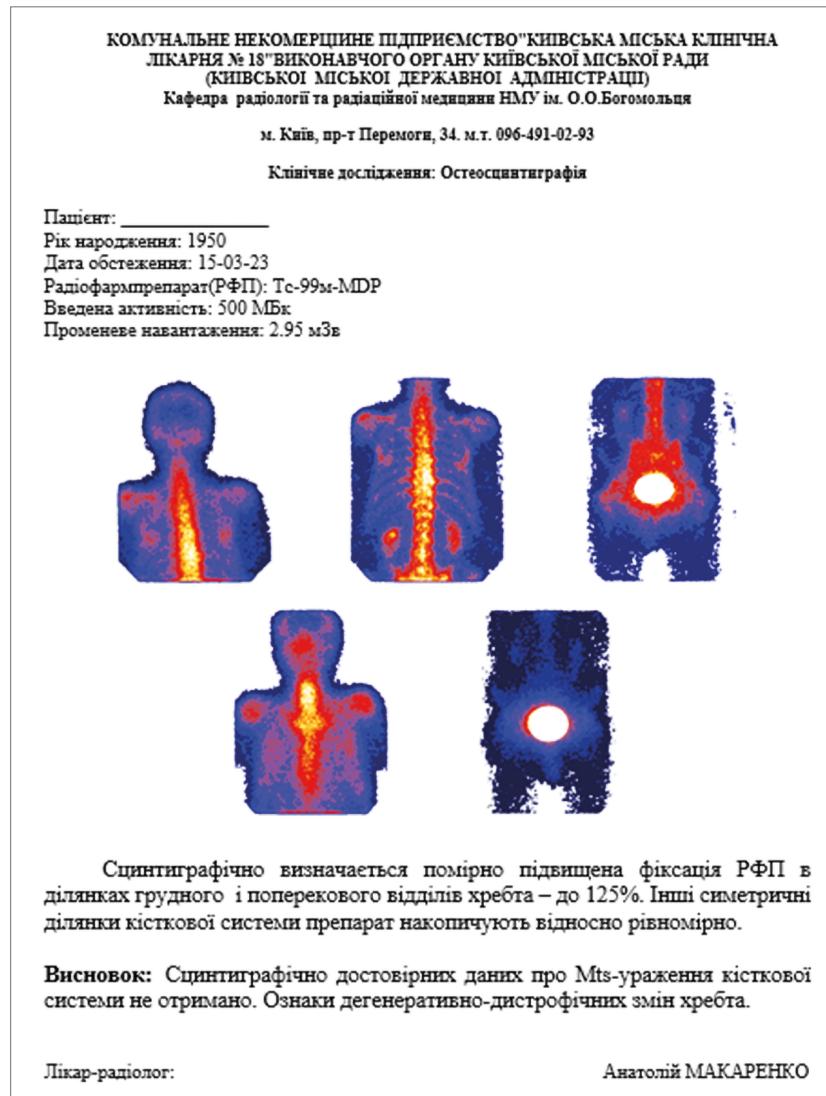


Fig. 4. Sample standardized OSG protocol

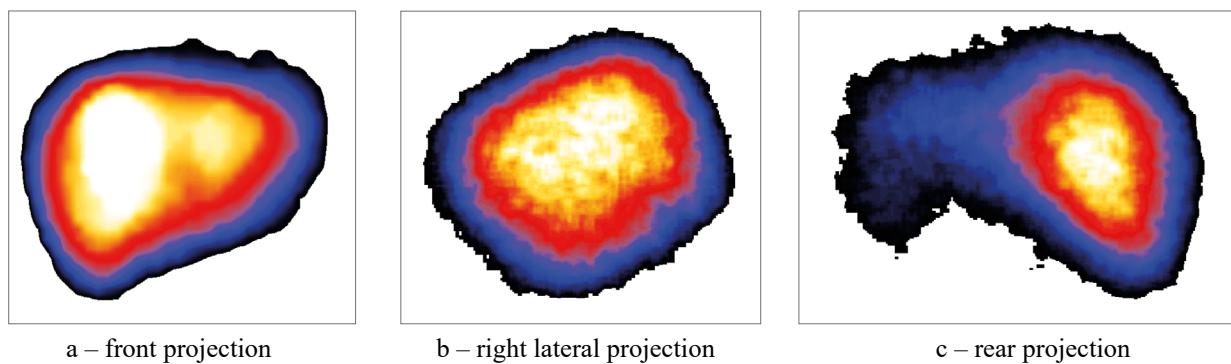


Fig. 5. Liver scintigrams are normal (data from our own archive).

weight in the patient's "standing" position from the abdomen, right side and back. This RPP has hepatotropic properties and accumulates in the mononuclear phagocyte system of the liver and in other organs of the reticuloendothelial system (RES). In a healthy person, all the blood passes through the liver in 10-12 minutes, so it is during this time that the maximum concentration of RPP in the organ is reached. Normally, the liver captures approximately 90% of the injected RPP and on scintigrams has clear, even contours without depressions and protrusions, with a smooth transition of colors from maximum to minimum shade, which is displayed on the color scale. In the direct projection, its shape resembles a triangle with the hypotenuse along the edge of the right costal arch. In the right lateral projection, it has the shape of an oval, and in the posterior projection, its left lobe is shielded by the spine. The assessment of parameters in SGHS is carried out in the direct projection (Fig. 5).

In the direct projection, the spleen is not visualized, but may be visible in the posterior

projection. Its appearance on the scintigram in the direct projection indicates significant liver damage. In cysts, abscesses, liver tumors, the colloidal solution of radioactive technetium is not taken up by the PEC cells and looks like "accumulation defects" of RPP. Primary tumors appear as single "defects" of varying sizes. Sometimes they may appear as a "shothole" or the absence of part of the liver [12] (Fig. 6).

In Mts liver damage, foci of hypofixation (or absence) of RPP accumulation can be either single or multiple (more often) (Fig. 7).

For RIA on TM content, blood was taken during multi-target scintigraphy of the skeleton and a single kidney. TM are specific molecules that are produced directly by tumor cells or normal cells in response to the growth of a malignant neoplasm. They can be primary, secondary, and additional. The primary TM has high sensitivity and specificity for the corresponding tumor [13]. In this case, it is alpha-fetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA), and carbohydrate antigen (CA 19-9). These tumor

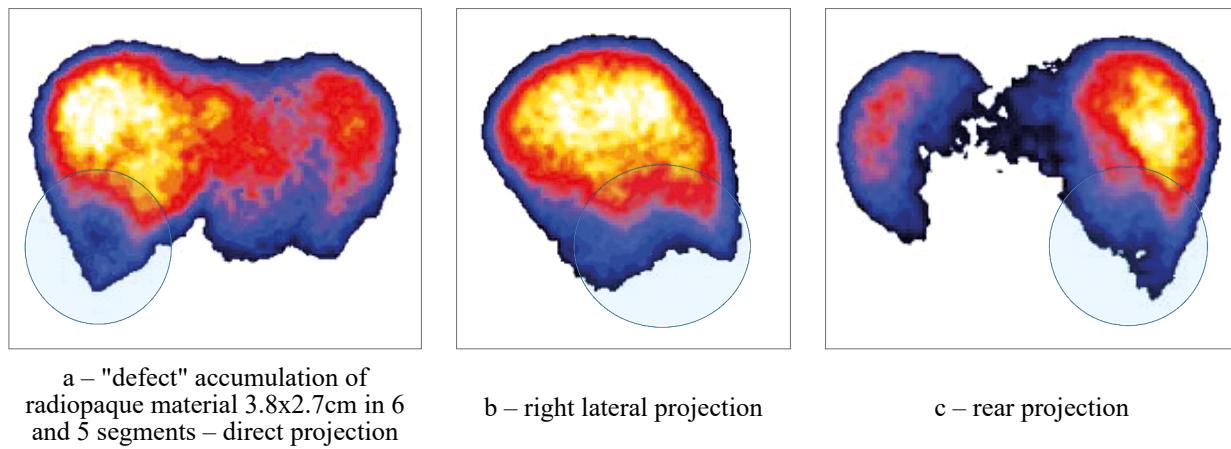


Fig. 6. Liver scintigrams in hepatocellular carcinoma (data from our own archive)

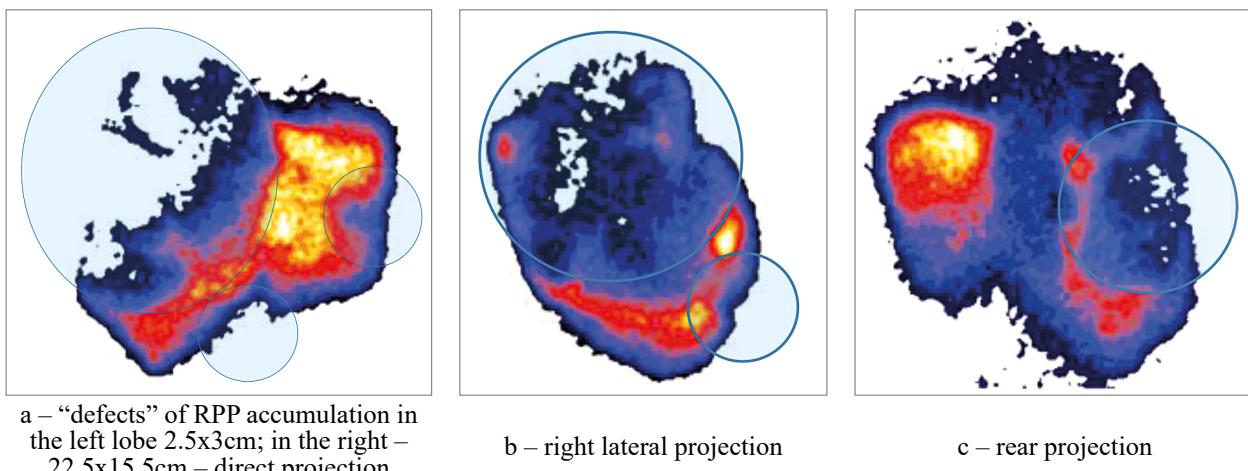


Fig. 7. Liver scintigrams with Mts lesion (data from our own archive)

markers are not specific for renal cell carcinoma. But it is their level that increases significantly precisely with metastatic damage to the liver by any malignant tumor. Secondary is less sensitive and specific for a particular neoplasm, but in combination with the main TM significantly increases the probability of tumor detection. It includes thymidine kinase (TK) in Mts in the liver. Additional TM are even less sensitive, but may have a certain organ specificity and are significantly increased with tumor recurrence. The main TMs characteristic of metastatic liver lesions were determined using appropriate kits from the company “Immunotech” (Czech Republic) [14].

AFP is a glycoprotein produced in the embryonic yolk sac, liver, and intestinal epithelium of the fetus. Molecular weight 70,000 daltons, half-life 5-7 days. In adults, it is normally absent or detected in minimal amounts, therefore it is a tumor marker. A moderate increase in its level can be caused by liver pathology, and a significant one by hepatocellular carcinoma or its metastatic lesion [15]. This is due to the acquisition of some cancerous neoplasms of the properties of embryonic tissues and the ability to synthesize proteins, which are characteristic of the early stages of the body's development. In primary liver tumors, its increase in 95% of patients can be detected 1-3 months earlier than the clinical manifestations of the disease. The size and intensity of tumor growth, the stage of the process and the degree of malignancy are not proportional to the amount of this TM in

the blood [16, 17]. The main indications for the determination of AFP in serum are:

- detection of hepatocellular carcinoma;
- diagnosis of metastases of tumors of various localizations in the liver;
- detection of testicular teratoblastoma;
- differential diagnosis of tumors of other localizations;
- assessment of treatment effectiveness.

Values in international units (IU) per ml: normal 0-5.0 IU/ml; borderline 5.0-10.0 IU/ml; pathological ≥ 10.0 IU/ml.

CEA is also a glycoprotein that is produced in very small amounts in the cells of the digestive system in healthy people. Its determination is used for early diagnosis, monitoring of the course of the disease and treatment, primarily in colon and rectal cancer. The initial values of CEA in these diseases are very high. In addition, CEA can be significantly increased in liver metastases. Sometimes high levels of this TM are also observed in various inflammatory, autoimmune, benign diseases of internal organs, in smoking and alcohol consumption. CEA concentration: normally 0-5.0 ng/ml; limit values: 5.0-8.0 ng/ml; in pathology ≥ 8.0 ng/ml; in oncopathology > 20 ng/ml. In somatic pathology, the CEA level rarely exceeds 10 ng/ml and normalizes with clinical improvement. In malignant processes, its level steadily increases throughout the entire period of the disease [18].

CA19-9 is a mucin-type glycoprotein similar to Lewis antigen with a molecular weight of 500,000 daltons. It is produced by epithelial

cells of the fetal digestive tract. In adults, it is present in minimal concentrations in the blood and other fluids. The biological half-life is 5 days. When a tumor occurs in the liver, pancreas or stomach, CA19-9 is produced by their cells. But it is most often used to monitor the effectiveness of treatment. The ability to produce CA19-9 is associated with a person's blood group: in patients with the rare Lewis group (a-/b-), it is not produced. CA19-9 is excreted exclusively with bile, and therefore even minor cholestasis can cause its significant increase. High concentrations of CA19-9 are also observed in cholelithiasis, cystic fibrosis, cholecystitis or pancreatitis, as well as in hepatitis and cirrhosis of the liver. Its highest levels are determined in pancreatic cancer [19]. In primary liver cancer and in metastases to it from tumors of other localizations, a significant increase in the level of CA 19-9 is also observed [20]. In practically healthy people with normal bilirubin levels, the concentration of CA19-9 in the blood serum is 0-30 IU/ml. With increased bilirubin and alkaline phosphatase levels, its level increases to 100 IU/ml. The values considered to be borderline are: 30.0-40.0 IU/ml, and pathological values are ≥ 40.0 IU/ml. Almost all patients with very high levels of CA 19-9 (over 10,000 IU/ml) have distant metastases, including to the liver [13].

Description of a clinical case

Patient S., 62 years old, was diagnosed with stage II RCC (T2aN0M0) in 2017. No clinical manifestations were observed, except for the presence of a small amount of blood in the urine. In the same year, a right-sided nephrectomy was performed, followed by targeted therapy. The patient underwent repeated courses of chemotherapy and annual control CT scans, which did not reveal metastatic lesions of other organs and systems. When a slight pain syndrome in the lower back and heaviness in the right hypochondrium appeared in 2023, the next CT scan was performed, the results of which did not reveal pathological changes in the skeleton and other organs. The content of alkaline phosphatase and ionized calcium did not exceed the norm. Given the persistent pain syndrome in the spine and heaviness in the right hypochondrium, it was decided to conduct a comprehensive radionuclide

study on the patient. OSG, which is more sensitive in detecting metastatic lesions; DRSG to assess the functional status of the single left kidney; SHSG and determination of AFP, REA and CA19-9 PM by RIA to determine the presence of secondary focal liver damage. OSG and DRSG were performed on 02/16/2024. Immediately after bolus IV administration of RPP, DRSG was performed. Its results revealed a slight slowdown in the filtration and excretory abilities of the single left kidney. Its arterial and venous circulation, according to indirect renangiogram, were not impaired. The accumulation and distribution of radiopaque substance in it is uniform, indicating the absence of areas of sclerosis and focal lesions. The right kidney was not visualized due to its removal (Fig. 8).

2 hours after the injection of RPP, an OSG was performed, the results of which revealed a slight hyperfixation of RPP in the spine up to 150%: Th XII-L1 up to 150%, and from L3 to L5 up to 135%. This did not allow us to conclude that there was a reliable secondary bone lesion (Fig. 9).

Alkaline phosphatase and ionized calcium levels were normal. Two weeks later (March 4, 2024) after a multi-target radionuclide study of the skeleton and kidneys, the patient underwent SHSG to detect focal lesions (Fig. 10).

Scintigraphically, the liver is enlarged due to both lobes (16.5x13.2x11x22cm). Its shape is unchanged, the contours are clear and even throughout. The accumulation of radiopharmaceuticals is diffuse and uneven. The spleen is not enlarged (6x3cm) with the accumulation of the drug up to 5% (0). The bone marrow did not accumulate RPP (0). A conclusion was made of moderate diffuse changes in the liver. What are the scintigraphic signs of hepatitis.

When determining the TM AFP, CEA and CA-19-9, the results of a significant increase in their levels were obtained: AFP – 67 IU/ml (with a normal value of up to 5 IU/ml), CEA – 32 ng/ml (with a normal value of up to 5 ng/ml), CA19-9 – 301 IU/ml (with a normal value of up to 30 IU/ml). Taking into account the anamnesis, clinical, laboratory and radionuclide data, it was concluded that patient had possible secondary

"КІЇВСЬКА МІСЬКА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ №18"Кафедра радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О.Богомольця
м. Київ, пр-т Берестейський, 34. т. 096-491-02-93**Клінічне дослідження: Динамічна реносцинтіграфія**Прізвище І.П.: С.М. Рік нар: 1962 Зріст: 177 Вага: 61 Стать: ж
Дата дослідження: 16.02.2024 Номер Положення пацієнта: лежачі
дослідження: 2169

Модель гамма-камери: ОФЭКТ-1 Програмне забезпечення: SW

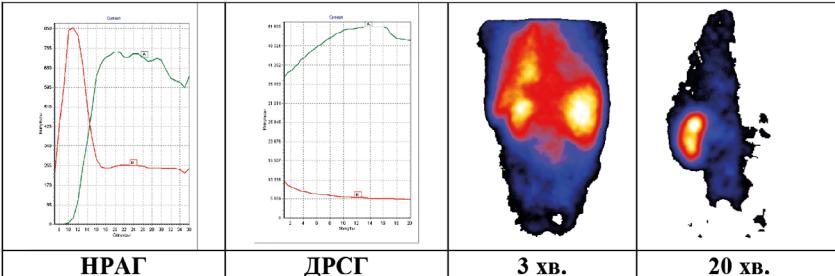
Тип коліматора: загального призначення

РФП : 99мTc-MDP

Ефективна доза опромінення (мЗВ): 2,36

Активність (МБк): 400

Категорія пацієнта: АД



	Ліва нирка	Права нирка
Розташування	типове	
Нирка опущена на (см)	ні	
Нирка ротована	ні	
Форма	бобоподібна	
Контури	чіткі	
Розміри (см)	11 x 6	
Площа (см²)	63	
Розподілення РФП	рівномірне	
Візуалізація розширеної миски	ні	
Візуалізація сечоводу	ні	
МСР (хв.)	ні	
Візуалізація сечового міхура (хв.)	2	

Параметр НРАГ

	Ліва нирка	Права нирка
Час артеріального притоку (сек)	10	
Час венозного відтоку (сек)	10	
Асиметрія (л.н./п.н.)	1,0	

Параметри DRSG

	Ліва нирка	Права нирка
ШКФ загальна (мл/хв.)	57	
ШКФ окр. (мл/хв.)	57	
ШКФ стандартизована (мл/хв.)		
ШКФ належна (мл/хв.)	31	
T_{max} (хв.)	16	
T $\frac{1}{2}$ max (хв.)	-	
Відсоток виведення до 20 хв.	5	
Коефіцієнт асиметрії (л.н/п.н.)		

Миска:

	Ліва нирка	Права нирка
T_{max} (хв.)	15	
T $\frac{1}{2}$ max (хв.)	не має	
Відсоток виведення до 20 хв.	8	

Висновок

	Ліва нирка	Права нирка
Час артеріального кровотоку	не порушене	
Час венозного відтоку	не порушене	
Фільтраційна здатність нирки	декілька знижена	
Екскреторна здатність нирки	виражено уповільнена	

Заключення:

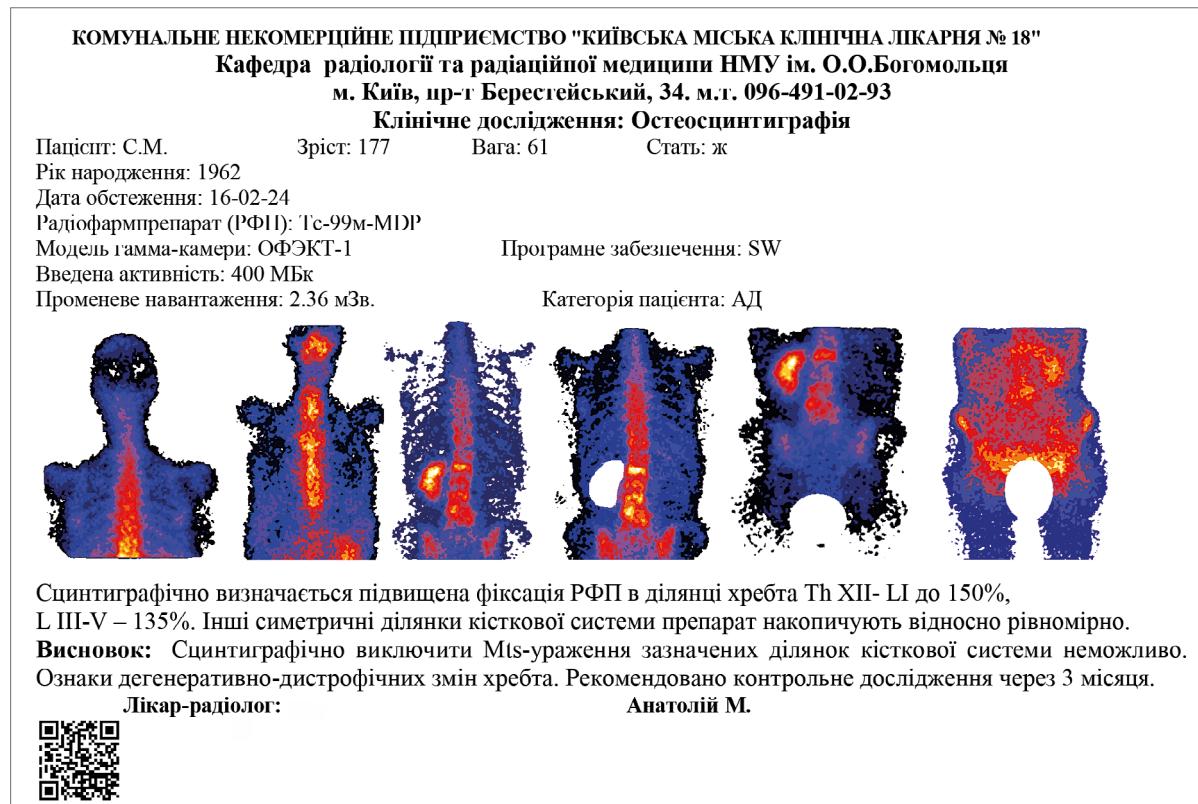
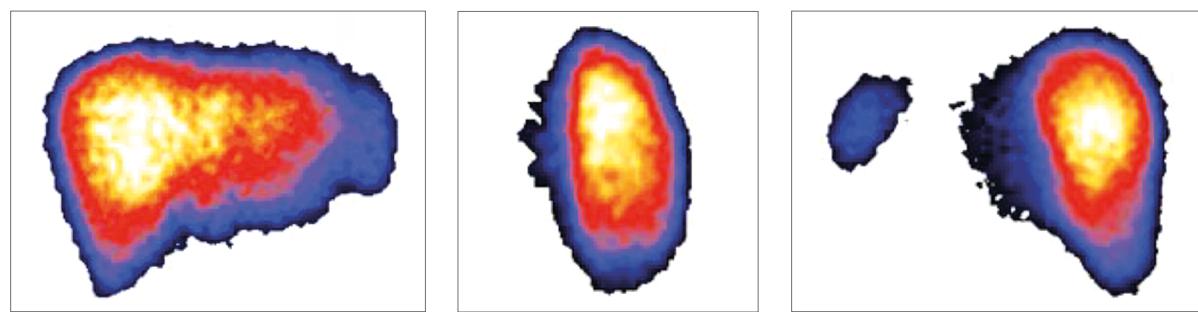
За даними ЕВМ аналізу фільтраційна здатність єдиної лівої нирки декілька знижена. Видільна здатність лівої нирки виражено уповільнена. По даним НРАГ час артеріального і венозного кровотоку лівої нирки не порушене. За час дослідження права нирка не візуалізується.



Лікар-радіолог:

Анатолій М.

Fig. 8. Results of DRSG of patient S

**Fig. 9.** Results of polypositional OSG of patient S

a – direct projection – “defect” of accumulation in the IV segment

b – right lateral projection

c – posterior projection

Fig. 10. Static hepatoscintrigram of patient S.

damage to the spine from Th-12 to L-5, most likely of a lytic nature, Mts to the liver. On the control CT scan after six months, rapid spread of the process to almost all organs was observed, despite constant courses of targeted therapy. Pathological compression of L1, L2 and L4 was revealed from the spine (Fig. 11).

Thus, patients with RCC should regularly undergo comprehensive radiation examinations: ultrasound, CT and radionuclide, in order to timely establish the spread of the process to various organs and systems for correction of

therapeutic interventions. Determination of the content of relevant TM can detect metastatic lesions at the preclinical stage.

Discussion of results

When diagnosing RCC according to the “Unified Clinical Protocol for Primary, Secondary and Tertiary Medical Care for Kidney Cancer”, a whole range of studies, including radiation, is used. This is necessary to determine the stage and extent of the process in order to decide on the patient’s further treatment. As a rule, these are ultrasound, CT, MRI and

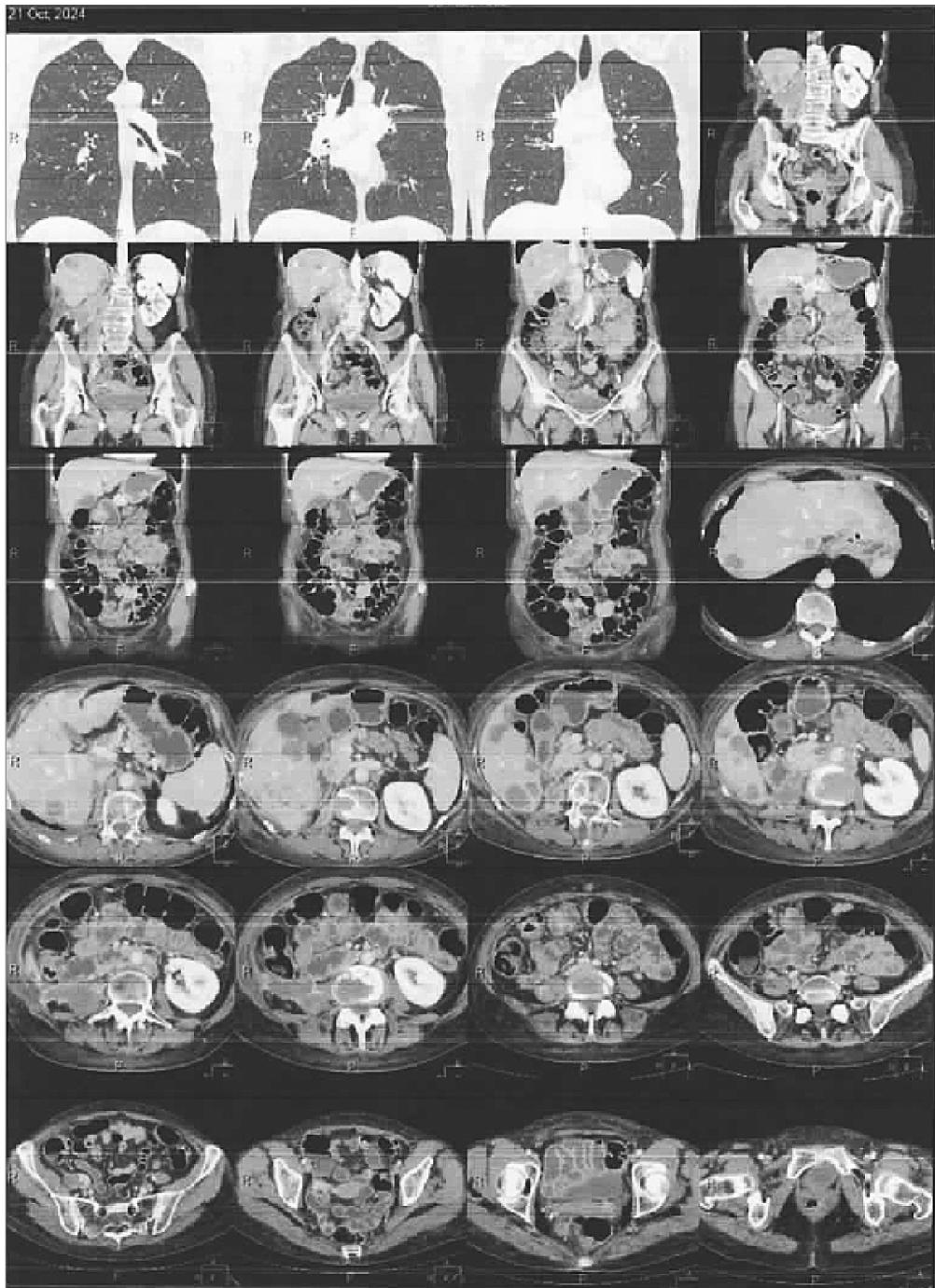


Fig. 11. Results of RCT from 10/21/2024 of patient S

radionuclide methods. Each of them has its own informativeness, advantages and disadvantages. CT is performed annually to preventing the spread of disease to other organs and systems. In case of musculoskeletal pain, patients are recommended to undergo radionuclide examination of the skeleton to detect Mts skeletal lesions. For the detection of secondary skeletal lesions of predominantly blast nature, OSG remains the

most informative. Patients with RCC belong to the AD category with the maximum permissible radiation dose per year in Ukraine is 100 mSv. For example, a single CT scan of the chest or abdomen can expose a patient to up to 10 mSv, and if it is performed several times a year, the dose is significant. And the administration of radiation therapy to areas of bone damage significantly increases the radiation exposure to the patient.

Ago, when using radiation examination methods with ionizing radiation (CT and OSG), attempts are made to reduce the radiation exposure to the patient by combining some examinations, for example, of the skeleton and the urinary system (multi-target osteoscintigraphy).

Conclusions

1. The multipurpose scintigraphy technique with a phosphate compound labeled with Tc99m should be included in the examination protocols of patients with RCC for simultaneous assessment of the skeletal status and renal/kidney function at all stages of diagnosis and treatment. Sequentially performing DRSG and OSG on one X-ray allows for reduced radiation exposure to the patient, unlike two separate examinations of the kidneys and skeleton.
2. The dynamics of radioactivity growth in individual areas of the skeleton (exceeding the limit of 150%) allows Mts to detect lesions of predominantly blast nature earlier than other radiation methods or clinical manifestations.
3. Simultaneously conducting two methods of radionuclide research has an economic benefit when using funds from the National Health Service of Ukraine (NHSU).
4. Scintigraphic examination of the liver to exclude Mts lesions is not a specific method, but can provide information about its functional state and the degree of parenchymal damage.

5. It is recommended to constantly analyze the levels of AFP, CEA, and CA19-9, which are the main markers of Mts in the liver, for their timely detection and the appointment of appropriate treatment.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

This publication does not cause any conflict between the authors, has not been and will not be the subject of commercial interest or remuneration in any form.

Consent to publication

All authors have read the text of the article and gave consent to its publication.

ORCID ID and autors contribution

009-0009-2453-4828 (A, B, C, E) Lazar Yehor

[0009-0004-6430-1782](#) (B, C, F) Yevdoshenko Danylo

[0000-0001-5435-9105](#) (A, B, C, D, E) Mazur Anastasiya

[0000-0003-1444-6858](#) (A, B, C, D, E, F) Mironova Olena

[0000-0001-9527-4925](#) (B, C, E, F) Romanenko Hanna

[0009-0001-4627-5101](#) (B, E, F) Makarenko Anatoly

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCE

1. Рак в Україні, 2019–2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл. Нац. канцер-реєстру України. Київ, 2021. Вип. 22. 124 с.
2. Наказ МОЗ України від 20.06.2022 № 1061 "Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Рак нирки»" від 20 червня 2022 № 1061. <https://moz.gov.ua/>. <https://onko.zt.lic.org.ua/>
3. Ткаченко М.М., Романенко Г.А., Миронова О.В., Макаренко А.В. Рак нирки, можливості радіонуклідного моніторингу / Науково-практична конференція за міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини». м. Івано-Франківськ, 09-10.09.2024. Тези доповіді. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.285-302>.
4. Guigui A., Gabriel S., Lechevallier E., Boissier R. (, June 1). Indications for nuclear imaging in renal oncology. Progres En Urologie – FMC. 2022. V. 32. Iss. 2. P. F50-F53. DOI: 10.1016/j.fpurol.2022.01.002.
5. Зотов О.С. Порушення кісткового метаболізму при онкологічних захворюваннях: сучасний погляд. Onco.4.2023.str.12-13.pdf. <https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2023/>.
6. Donskov F, Xie W, Overby A. et al. Synchronous Versus Metachronous Metastatic Disease: Impact of Time to Metastasis on Patient Outcome -Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European Urology Oncology. 2020. V. 3. Iss. 4. P. 530-539. DOI: 10.1016/j.euo.2020.01.001.

7. Кундін В.Ю., Сатир М.В., Солодянникова О.І. Диференційна діагностика доброкісного та злойкісного ураження хребта за допомогою додаткових режимів остеосцинтиграфії // Клінічна онкологія. -2011. -№3 (3). <https://www.clinicaloncology.com.ua/>

8. Миронова О.В., Романенко Г.О., Мазур А.Г., Горяїнова Н.В., Макаренко А.В. Проведення диференційної діагностики вогнищевих уражень печінки за допомогою радіонуклідних методів «*in vivo*» та «*in vitro*» // Гематологія і переливання крові – 2023. вип. 42, – С. 188-205.

9. Ткаченко ММ., Романенко ГО., Миронова ОВ., Мазур АГ., Макаренко АВ., Горяїнова НВ. Переваги багатоцільової сцинтиграфії в діагностиці раку нирки / Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2023. Вип. 3, Том. XXXV, -С. 285-303. <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2023.285-302>.

10. Fornetti, J., Welm, A. L., Stewart, S. A. Understanding the bone in cancer metastasis // J. of Bone and Mineral Research. -2018. -V.33. -№12. -P. 2099-2113. doi: 10.1002/jbmr.3618.

11. Ujike T, Uemura M, Kato T et al. Novel diagnostic model for bone metastases in renal cell carcinoma patients based on bone scintigraphy analyzed by computer-aided diagnosis software and bone turnover markers. Int J Clin Oncol. 2022. V. 27. P. 774–780. DOI: 10.1007/s10147-021-02107-3.

12. Koblik P, Hornof W, Yen C et al. Use of technetium-99m sulfur colloid to evaluate changes in reticuloendothelial function in dogs with experimentally induced chronic biliary cirrhosis and portosystemic shunting. -1995. -№56(5). -P.688-693. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7661466/>.

13. Desai S, Guddati AK. Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9, Cancer Antigen 125, Prostate-Specific Antigen and Other Cancer Markers: A Primer on Commonly Used Cancer Markers. World J Oncol. 2023 Feb;14(1):4-14. doi: 10.14740/wjon1425.

14. Tumor markers and their examination // Immunotech. Beckman coulter company. -2008. <https://immunotech.cz/beckman-coulter-manual-immunoassay->

15. James S, Anna S, Guadalupe Garcia-Tsao, Massimo Pinzani. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, 13th Edition. June 2018. 832 pages. <https://www.wiley.com/en-us>.

16. Force M, Park G, Chalikonda D, Roth C, Cohen M, Halegoua-DeMarzio D, Hann HW. Alpha-Fetoprotein (AFP) and AFP-L3 Is Most Useful in Detection of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Patients after Tumor Ablation and with Low AFP Level. Viruses. 2022 Apr 08;14(4). doi: 10.3390/v14040775.

17. Hanif H, Ali MJ, Susheela AT, Khan IW, Luna-Cuadros MA, Khan MM, Lau DT. Update on the applications and limitations of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2022 Jan 14;28(2):216-229. doi: 10.3748/wjg.v28.i2.216.

18. Hall C, Clarke L, Pal A, Buchwald P, Eglinton T, Wakeman C, Frizelle F. A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice. Ann Coloproctol. 2019 Dec;35(6):294-305. doi: 10.3393/ac.2019.11.13.

19. Kim S, Park BK, Seo JH, Choi J, Choi JW, Lee CK, Chung JB, Park Y, Kim DW. Carbohydrate antigen 19-9 elevation without evidence of malignant or pancreatobiliary diseases. Sci Rep. 2020;10:8820. doi: 10.1038/s41598-020-65720-8.

20. Choe J, Kim H, Kim J et al. Usefulness of CA 19-9 for pancreatic cancer screening in patients with new-onset diabetes // Int J Hepatobiliary Pancreat Dis. -2018. -№17. -P.263–268. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.04.001.

Значущість комплексного радіонуклідного дослідження в виявленні метастатичного ураження скелету і печінки при нирковоклітинному раку нирки

**Єгор Лазар¹, Данило Євдошенко², Анастасія Мазур², Олена Миронова²,
Ганна Романенко², Анатолій Макаренко³**

¹ Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський клінічний онкологічний центр», м. Київ, Україна.

² Кафедра радіології та радіаційної медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна.

³ Відділення радіонуклідної діагностики Комунального некомерційного підприємства "Київська міська клінічна лікарня №18" МОЗ України, м. Київ, Україна.

Corresponding Author:

Olena Mironova

E-mail: mironovarad@gmail.com
+380506418181

Анотація: метастазування раку нирки в 30% випадків припадає на кістки, а в 60% – на печінку. Одним з променевих методів виявлення метастатичного ураження скелету і печінки є радіонуклідний. Остеосцинтиграфія є специфічним дослідженням в діагностиці метастазів в кістки, переважно остеобластичного типу. Для діагностики метастазів у печінку використовуються радіонуклідні методи «*in vivo*» та «*in vitro*». Гепатосцинтиграфія в порівнянні з УЗД, комп'ютерними рентгенівською та магнітно-резонансними томографіями є менш інформативною в виявленні вторинного ураження цього органу. Але метод радіоімунного аналізу пухлинних маркерів характерних для цього процесу є більш чутливим і достовірним. Головними з них є альфа-фетопротеїн, раково-ембріональний антиген та карбогідратний антиген 19-9. Їх концентрація в сироватці крові збільшується у десятки разів при поширенні злокісного процесу на печінку. У радіонуклідному відділенні КМКЛ №18, яке розташоване на кафедрі радіології та радіаційної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця, пацієнти С. 62 років з правобічним нирковоклітинним раком II стадії (T2aN0M0), були проведені радіонуклідні дослідження скелету, печінки, функції єдиної лівої нирки (після правобічної нефректомії) і пухлинних маркерів. Приводом для цього була відсутність на рентгенівських комп'ютерних томограмах вторинних уражень цих органів при наявності бальового синдрому в попереку і важкості в правому підребер'ї. При радіонуклідному дослідження скелету була виявлена незначна гіперфіксація радіофармпрепарату (до 150%) від L1 до L5, що не підтверджувало наявність вторинного ураження хребта. Функціональна здатність лівої нирки була зменшена. Відсутність накопичення препарату на гепатосцинтиграмі не було виявлено, але спостерігалось дифузно-нерівномірне зниження його захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи притаманне гепатиту. Але рівні пухлинних маркерів, характерних для вогнищевого ураження печінки значно перевищували норму. На підставі цого був зроблений висновок щодо метастатичного ураження цього органу. Таким чином, хворим на гепатоцелюлярний рак нирки, рекомендовано проходити комплексне променеве дослідження з включенням радіонуклідних методів як «*ін вів*» та і «*ін вітро*» для визначення пухлинних маркерів, специфічних для вторинного ураження печінки.

Ключові слова: динамічна реносцинтиграфія, метастази, нирковоклітинний рак, остеосцинтиграфія, пухлинні маркери, радіоімунний аналіз, статична гепатосцинтиграфія.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PEDIATRICS / ПЕДІАТРІЯ

UDC: 616.24-007.272-053.31:575.174

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.103-110](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.103-110)

Received: January 15, 2025

Accepted: June 06, 2025

Рідкісний випадок альвеолярно-капілярної дисплазії у новонародженого: патоморфологічний аспект

Майя Мельник¹, Катерина Педоренко², Олена Ковальчук³

¹ Лікар з медицини невідкладних станів КНП «Житомирська багатопрофільна опорна лікарня» Новогуйвинської селищної ради

² Лікар-патологоанатом відділення загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями КНП «Вінницьке обласне патологоанатомічне бюро Вінницької обласної Ради» м. Вінниця

³ Лікар з медицини невідкладних станів КНП «Житомирська багатопрофільна опорна лікарня» Новогуйвинської селищної ради

Corresponding Author:

Olena Kovalchuk

E-mail: doc.o.kovalchuk@gmail.com

Анотація: альвеолярно-капілярна дисплазія – це рідкісне вроджене захворювання легень, що характеризується аномальним розвитком альвеол і капілярів, які їх оточують. Через порушення в будові капілярів і їх неправильне розташування по відношенню до альвеол, у легенях виникають проблеми з газообміном, що унеможливлює ефективне насычення крові киснем. Це захворювання проявляється вже з перших годин або днів життя дитини. У новонароджених спостерігається важка дихальна недостатність, яка не піддається лікуванню стандартними методами, такими як подача кисню або штучна вентиляція легень і більшість дітей з цим діагнозом не доживають до одного місяця без трансплантації легень. Діагностика здійснюється за допомогою біопсії легеневої тканини та гістологічного дослідження, що дозволяє підтвердити наявність структурних аномалій у легеневій тканині або після виконання генетичного аналізу на пошук мутації гену FOXF1. Лікування цього захворювання наразі обмежене і здебільшого полягає в підтримувальній терапії. Єдиним радикальним методом лікування є трансплантація легень. У даній статті розглядається випадок альвеолярно-капілярної дисплазії легень новонародженого. Наведено результати посмертного морфологічного дослідження легеневої тканини. Стаття буде корисною для лікарів будь-якої спеціальності, для своєчасної діагностики захворювання та надання високоспеціалізованої допомоги.

Ключові слова: стійка легенева гіпертензія новонароджених, ген FOXF1, альвеолярно-капілярна дисплазія, альвеолярно-капілярна мембрana, пневмопатія.

Вступ

Альвеолярно-капілярна дисплазія легень – це рідкісне вроджене захворювання легень, що характеризується респіраторним

дистресом новонароджених через рефрактерну гіпоксемію та тяжку легеневу гіпертензію. Анатомічна основа хвороби – аномальний розвиток паренхіми легень, що характеризується

зменшеною кількістю альвеол, потовщенням їх стінок та альвеолярного інтерстицію, аномальним розташуванням легеневих капілярів біля альвеол та малою кількістю капілярів. Саме сукупність таких змін призводить до порушення газообміну та легеневої гіпертензії [1]. Також деякі дослідники зазначають, що існує зв'язок між легеневими артеріями та системними судинами, що в свою чергу додатково погіршує оксигенацію крові [2].

MacMahon H.E. вперше виявив «вроджену альвеолярну дисплазію легень» у 1947 році та описав стан, «що залишає обидві легені рівномірно або лише частку», пов'язаний з аномаліями в інших органах [3]. Випадок, про який повідомили Janney C.G. та його колеги в 1981 році, стосувався доношеного новонародженого, у якого через 12 годин після народження розвинувся важкий респіраторний дистрес синдром. Незважаючи на найкраще, доступне на той час лікування, розвинулась брадикардія та гіпотонія і новонароджений помер на 40-й годині життя. Посмертне дослідження легень показало «порушення формування альвеолярних капілярів», аномально потовщену проміжну тканину, що оточує альвеоли та аномально розташовані вени в бронхосудинних пучках. Команда науковців назвала дані зміни «вродженою альвеолярною капілярною дисплазією» [4].

Частота випадків захворювання становить менше 1 на 1 мільйон, тому у сучасній літературі описано лише понад 100 випадків альвеолярно-капілярної дисплазії легень. За деякими даними в європейській популяції частота випадків корелюється з близько 1,8 випадків на 100 тис населення [5]. Близько 90% випадків – спорадичні і лише у 10% випадків можливо прослідкувати сімейний характер даної патології з аутосомно-домінантним типом успадкування, що пов'язано з мутацією гену FOXF1 принаймні у 40% пацієнтів. Ген FOXF1, локалізований на хромосомі 16q24, відіграє ключову роль у регуляції транскрипції та розвитку ембріональних тканин, зокрема легень і шлунково-кишкового тракту (OMIM: 265380). Він кодує транскрипційний фактор, який належить до сімейства forkhead box (FOX) білків, і його мутації асоційовані з

альвеолярною капілярною дисплазією. Проте достеменно невідомо як саме ці мутації призводять до аномального розвитку легень [6,7]. У досліджені генетичних змін, що лежать в основі альвеолярно-капілярної дисплазії легень Guo M. та співавтори відмітили, що у всіх шести пацієнтів з альвеолярною капілярною дисплазією було виявлено патогенні мутації, що впливали на ген FOXF1. Ці генетичні зміни супроводжувалися значними структурними аномаліями легень, такими як гіпоплазія альвеол та порушення легеневого кровообігу на мікроскопічному рівні [8]. У переважній більшості випадків захворювання маніфестує у перші 24-48 годин від народження у вигляді прискореного та утрудненого дихання, посинння губ або шкіри, що швидко призводить до розвитку прогресуючої дихальної недостатності та смерті [9]. Проте у літературі існують повідомлення про немовлят, які мали симптоми альвеолярно-капілярної дисплазії легень за межами неонатального періоду, навіть у віці 7 місяців, коли розвиток симптомів був поступовий, протягом декількох місяців, до появи грізних проявів дихальної недостатності [10]. У нещодавньому огляді 21 випадку захворювання Melly L. та колеги [11] припустили, що порушення щільності капілярів та відсутність контакту з альвеолярним епітелієм можуть бути двома основними факторами, які визначають клінічний перебіг та прогноз для пацієнта. Також, науковці відмічали вищий потенціал для виживання у постнеональному періоді для пацієнтів з менш вираженими морфологічними змінами легеневої тканини. Так, у літературі згадується випадок виживання пацієнта на медикаментозній терапії протягом 56 тижнів після народження з морфологічно підтвердженим діагнозом альвеолярно-капілярної дисплазії легень [12].

Слід зазначити, що у 80% новонароджених з даною патологією, визначаються також супутні аномалії серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи, серед яких найчастіше зустрічаються: гіпоплазія лівого шлуночка в поєднанні з гіпоплазією або коарктациєю аорти та незавершений поворот кишківника [13,14]. У випадку захворювання на альвеолярно-

капілярну дисплазію легень, описаного Lin Y. та співавторами, у доношеного новонародженого було виявлено множинні вроджені вади розвитку, включаючи атрезію анального отвору та омфaloцеле. Патологоанатомічне дослідження легень виявило морфологічні зміни, характерні для альвеолярно-капілярної дисплазії: гіпоплазія альвеол, потовщення альвеолярних перегородок, порушення мікроциркуляції та вади розвитку легеневих судин. Молекулярно-генетичне дослідження виявило патогенну мутацію в гені FOXF1, що підтвердило діагноз [15].

Також дослідниками повідомляється про можливі позалегеневі зміни у вигляді аномалій розвитку верхніх дихальних шляхів. Nagamoto K. зі співавторами при дослідженні випадку дисплазії легень виявив підортаний стеноз [16]. Позалегеневі зміни зустрічаються у 50-80% випадків (таблиця 1). Таким чином, немовля з дихальною недостатністю нез'ясованого генезу та структурними аномаліями сечостатевої, шлунково-кишкової, серцево-судинної систем або з аспленією, слід оцінити на ймовірність альвеолярно-капілярної дисплазії легень.

На сучасному етапі пацієнти з альвеолярно-капілярною дисплазією легень мають несприятливий прогноз щодо виживання протягом першого року життя. Дане захворювання не має специфічного лікування, а діагноз можливо встановити лише виконавши біопсію легень або провівши генетичне тестування на виявлення мутацій гену FOXF1. Єдиним методом лікування можна вважати трансплан-

тацію легень. Стандартна терапія включає у себе механічну вентиляцію легень, легеневі вазодилататори та у важких випадках ЕКМО, яке забезпечує лише тимчасове полегшення симптомів протягом декількох годин. У немовлят з атиповим перебігом альвеолярно-капілярної дисплазії легень відповідь на медикаментозну терапію більш стійка та триває протягом декількох місяців. Для тих пацієнтів, яких вдалось стабілізувати, остаточним методом лікування є трансплантація легень.

Мета

Розглянути клініко-морфологічні прояви та ускладнення альвеолярно-капілярної дисплазії легень на прикладі аналізу клінічного випадку для вчасної діагностики та надання медичної допомоги.

Матеріали та методи

Для вивчення випадку альвеолярно-капілярної дисплазії легень було використано результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, записи лікарів, що оглядали даного пацієнта, які були отримані з медичної карти новонародженого (форма № 097/о затверджена Наказом МОЗ від 21.01.2016р. № 110). Для проведення патологоанатомічного дослідження, було відібрано шматочки тканин органів згідно Наказу № 1877 МОЗ України від 21.09.2021р. Тканини фіксували в 10% розчині формаліну, проводили забір найбільш змінених ділянок, зневоднювали в спиртах, просочували парафінами і заливали в парафінові блоки. Після приготування зрізів на мікротомі, проводили фарбування гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном.

Таблиця 1. Позалегеневі зміни при альвеолярно-капілярній дисплазії легень.

Система	Приклади
Шлунково-кишкова	Незавершений поворот кишківника, атрезія стравоходу, трахео-стравохідна фістула, анальна атрезія, відсутність жовчного міхура, стеноз дванадцяталінної кишки, дивертикул Меккеля, артеріовенозна мальформація печінки, повна відсутність або зменшена кількість гангліозних клітин стінки товстої кишки, кільцеподібна підшлункова залоза.
Сечостатеві	Двобічний гідронефроз, стеноз дистальних відділів сечоводів з гідронефрозом, гіпертрофія стінки сечового міхура, клапани уретри, дворога матка, крипторхізм
Серцево-судинні	Синдром гіпоплазії лівих відділів серця, двостулковий аортальний клапан, відкрита артеріальна протока, четырьохстулковий легеневий клапан, дефект міжпередсердної перегородки, деформація мітрального та трикуспідального клапанів, ретроезофагальна підключична артерія, відсутнія права пупкова артерія

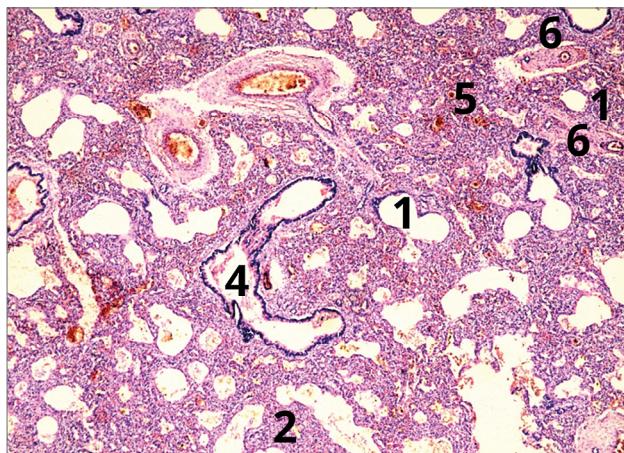
За допомогою забарвлення гематоксилін-еозином визначили загальні структурні зміни та зміни, що характерні саме для проявів альвеолярно-капілярної дисплазії легень. При застосуванні фарбування за Ван-Гізоном, виявили ділянки фіброзу. Фотографування мікropрепаратів проводили на морфометричному комплексі Olympus imaging CORP Model NoE- 410DC7:4VD56547931 зі збільшенням 40, 100, 200, 400,800. У дослідженні дотримано вимоги міжнародних норм щодо захисту прав людини та етичних принципів у клінічних дослідженнях згідно з FDA-1997-D-0508. Біоетичні вимоги, включаючи забезпечення інформованої згоди та захист прав пацієнта та законних представників дотримано.

Опис клінічного випадку

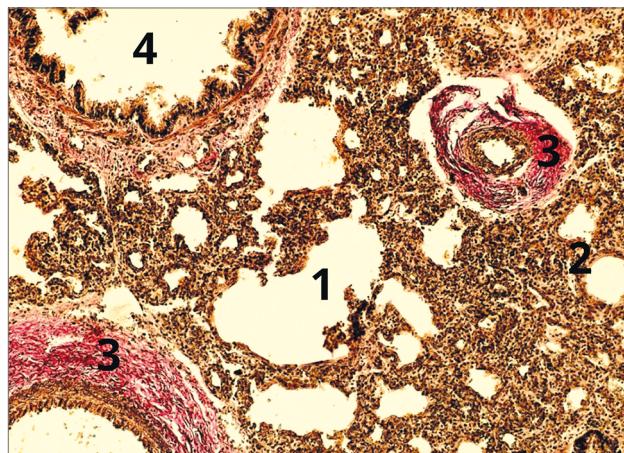
Новонароджений чоловічої статі, терміном гестації 31 тиждень та 4 дні, без обтяжного сімейного анамнезу. Під час перебігу вагітності, мати хворіла на гостру респіраторну вірусну інфекцію та тонзиліт. Недоношений хлопчик народився з масою тіла 1485 г – дуже мала маса тіла при народженні. Оцінка за шкалою Апгар 6 балів на 1 хвилині і 7 балів на 5 хвилині, що можливо розцінити, як легка асфіксія при народженні. Слід зазначити, що в 31 тиждень легенева тканина (а саме альвеолоцити II порядку) не синтезують сурфактант у достатній кількості, що ще більше обтяжжує стан дитини. Хибне формування легеневої тканини не дає можливості отримати ефект від екзогенного введення останнього. Стан дитини прогресивно погіршувався за рахунок наростання явищ дихальної недостатності, яка була рефрактерна до призначеної терапії. Для стабілізації клінічного стану дитини з ознаками гострої дихальної недостатності було проведено комплекс невідкладних реанімаційних заходів, зокрема ініційовано проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) у режимі підвищеної фракції вдихуваного кисню (FiO_2 до 80%). Такий підхід дозволив забезпечити підтримку оксигенації в умовах вираженої гіпоксемії. Одночасно проводилася інфузійна терапія із застосуванням 5% розчину глюкози та ізотонічного розчину натрію хлориду (0,9%), з метою корекції водно-електролітного балан-

су та запобігання розвитку гіповолемії. Лабораторні дослідження свідчили про наявність тяжкої гіпоксемії – парціальний тиск кисню в артеріальній крові (PaO_2) становив 45 мм рт. ст., що значно нижче нормативних показників. Показники кислотно-лужного стану вказували на розвиток метаболічного ацидозу: pH артеріальної крові – 7,25; надлишок основ (base excess, BE) – мінус 8 ммоль/л. Вказані порушення свідчили про декомпенсацію метаболічного компонента гомеостазу, ймовірно внаслідок гіпоперфузії тканин і накопичення кислих метаболітів. Інструментальні методи діагностики включали ехокардіографію (ЕхоКГ) та приліжкову ультрасонографію легень. За результатами ЕхоКГ були виявлені ознаки підвищованого тиску в легеневій артерії, що свідчить про розвиток легеневої гіпертензії – що призводить до тяжкої гіпоксії. Дані УЗД легень продемонстрували зниження аерації паренхіми із формуванням зон консолідації, що є характерним для альвеолярного заповнення ексудатом або клітинними елементами. У перші години життя у пацієнта розвинулась дихальна недостатність III ступеня та він був госпіталізований до відділення інтенсивної терапії новонароджених. Діагностика та лікування повністю відповідали діючим наказам та протоколам МОЗ України. Через виражену гіпоксію, стан дитини прогресивно погіршувався, приєднались ознаки поліорганної недостатності та набряку головного мозку. На 4 добу життя дитина померла.

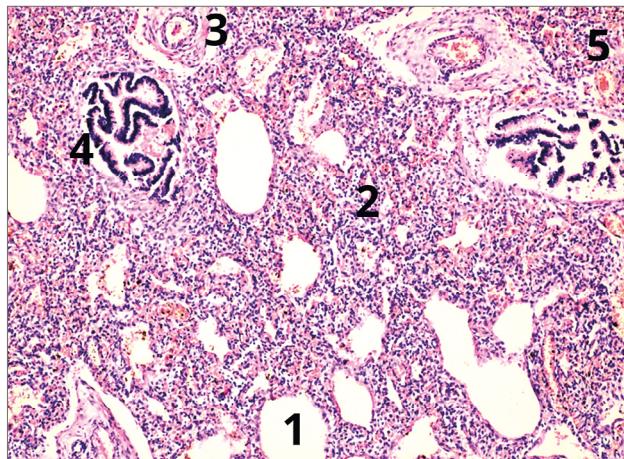
У ході проведення патологоанатомічного дослідження виявлено, що легені не виповнюють плевральні порожнини, вони мозаїчні за рахунок чергування червоно-сірих та рожевих ділянок. На зразі сіро-рожевого кольору, а при стисканні виділяється незначна кількість пінявої рідини, що свідчить про розвиток набряку легень (морфологічний еквівалент серцево-дихальної недостатності за життя з розвитком недостатності в свою чергу оксигенації тканин внутрішніх органів). Для вивчення структурних змін препаратів органів, отриманих при аутопсії, використовувалось стандартне фарбування мікropрепаратів гематоксилін-еозином (мал.1, мал.2) та за Ван-Гізоном (мал.3).



Малюнок 1. Мікропрепарат легень X40
гематоксилін-еозин



Малюнок 3. Мікропрепарат легень X200
Ван-Гізон



Малюнок 2. Мікропрепарат легень X100
гематоксилін-еозин

При мікроскопічному дослідженні виявлено зменшенну кількість альвеол, просвіт альвеол переважно різко розширений, вони містять злущені альвеолоцити, з ділянками організації ексудату, який вистеляє їх просвіт (1) Міжальвеолярні перетинки різко потовщені, за рахунок збільшення кількості мезенхіми, без наявних колагенових волокон (2). Стінки судин дещо фіброзовані та гіпертрофовані з вогнищевою проліферацією клітин інтими (3). Стінка бронхів та бронхіол сформована правильно з добре диференційованим бронхіальним епітелієм, який місцями злущений (4). Вогнищеві крововиливи (5). Легеневі артеріоли та легеневі вени з спільною адвентицією (6).

Саме через структурні порушення в будові альвеол та капілярів і їх неправильне

роздашування по відношенню до базальної мембрани альвеолоцитів, у легенях виникає порушення газообміну, що унеможливлює ефективне насичення крові киснем. Також, було виявлено відкриту артеріальну протоку та овальне вікно. Після народження, коли дитина починає дихати, потреба у фетальних комунікаціях зникає, і вони мають фізіологічно закритись: відкрите овальне вікно до 18 місяців та відкрита артеріальна протока протягом першого тижня.

У пацієнта також мала місце патологія нирок, а саме двобічна піелоектазія нирок, що часто зустрічається при альвеолярно-капілярній дисплазії легень.

Обговорення

Альвеолярно-капілярна дисплазія легень – рідкісна, проте летальна форма вродженого порушення архітектоніки легеневої мікроциркуляторної сітки, що зумовлює тяжку, рефрактерну до стандартної терапії гіпоксемічну дихальну недостатність у новонароджених. Найбільшою клінічною проблемою є те, що альвеолярно-капілярна дисплазія часто мімікрує під респіраторний дистрес-синдром, з типовими рентгенологічними та клінічними ознаками, і, відповідно, може залишатися нерозпізнаною у перші години або навіть дні життя, особливо у передчасно народжених дітей. У типових випадках альвеолярно-капілярна дисплазія легень не піддається стандартним методам лікування, зокрема високофракційній вентиляції, застосуванню сурфактанту, інгаляції киснем чи

агресивній інфузійній та вазоактивній підтримці. Сатурація киснем залишається критично низькою попри високі показники FiO₂, а показники газообміну в артеріальній крові швидко погіршуються. Ці ознаки, у поєднанні з неефективністю інтенсивної терапії, мають спонукати клініциста запідозрити альвеолярно-епіріярну дисплазію легень як потенційну етіологію рефрактерної гіпоксемії. У наведеному клінічному випадку застосовано широкий арсенал терапевтичних підходів: штучна вентиляція легень із FiO₂ до 80%, інфузійна підтримка, корекція кислотно-лужного стану. Проте, як і в більшості описаних у літературі випадків, ефективність цих методів була обмеженою.

Отримані результати морфологічного дослідження легеневої тканини повністю відповідають морфологічному опису мікрапаратів інших дослідників. При альвеолярно- капілярній дисплазії легень спостерігаються характерні морфологічні зміни, які включають:

- Аномалії альвеолярно-капілярної структури: капіляри легень неправильно розташовані відносно базальної мембрани альвеолоцитів, з різким зменшенням кількості альвеол та капілярів. Через це капіляри часто розміщені далеко від альвеолярних стінок, що ускладнює ефективний газообмін.
- Потовщення міжальвеолярних перетинок: через надмірну кількість мезенхімальних клітин, що у свою чергу знижує функціональність легень.
- Потовщення стінок судин: за рахунок вогнищевої гіпертрофії та фіброзу медії (розростання сполучної тканини у середній оболонці судин), а інтима (внутрішня оболонка судин) іноді має вогнищеву проліферацію клітин. Це може додатково погіршувати кровообіг та газообмін у легенях.
- Зміни у бронхіальному епітелії: хоча бронхи формуються нормально, у деяких випадках епітелій може бути частково злущений, що є реакцією на порушення дихальної функції та гіпоксією.

- Вогнищеві крововиливи та інтерстиціальний набряк: що є реакцією на загальну гіпоксію та підвищено судинне навантаження.

Морфологічні зміни при альвеолярно-капілярній дисплазії свідчать про те, що легені не можуть нормально виконувати функцію газообміну, що й призводить до важкої дихальної недостатності з перших днів життя.

Висновки

Альвеолярно-капілярна дисплазія легень – тяжка фатальна патологія, залишається одним із найскладніших діагностичних викликів у неонатології. Відсутність чітких ранніх критеріїв та строкатість клінічної картини, обумовлена частим поєднанням з іншими вродженими вадами, значно ускладнює своєчасну діагностику захворювання, що в свою чергу призводить до фатальних наслідків.

У передчасно народжених дітей альвеолярно-капілярна дисплазія може залишатися нерозпізнаною впродовж кількох діб, маскуючись під класичну картину тяжкого респіраторного дистрес-синдрому, що супроводжується тяжкою гіпоксемією та метаболічним ацидозом, рефрактерністю до терапії (РДС I типу).

Для раннього виявлення особливу цінність має генетичне консультування батьків, які мають в анамнезі випадки ранніх перинатальних втрат без встановленої причини. Дослідження мутацій гена FOXF1 може бути вирішальним для прогнозування ризику народження дитини з альвеолярно-капілярною дисплазією легень.

Раннє виявлення ознак альвеолярно-капілярної дисплазії легень у перші години життя є критично важливим для своєчасного направлення пацієнта до спеціалізованих центрів для трансплантації легень.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Дана публікація не викликає будь-якого конфлікту між авторами, не була і не буде предметом комерційної зацікавленості чи винагороди в жодній формі.

Згода на публікацію

Дотримано усіх правил та положень комітету з етики наукових публікацій (COPE)

ORCID ID та внесок авторів

[0000-0002-8930-2026](#) (A, B, C, D, E, F)

Kateryna Pedorenko

[0009-0008-0061-6450](#) (B, C, D, E) Maiia

Melnyk

[0000-0002-3102-7973](#) (A, C, D, F) Olena

Kovalchuk

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bishop NB, Stankiewicz P, Steinhorn RH. Alveolar capillary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jul 15;184(2):172-9. doi: 10.1164/rccm.201010-1697CI. Epub 2011 Mar 11. PMID: 21471096; PMCID: PMC3172887.
2. Galambos C, Sims-Lucas S, Ali N, Gien J, Dishop MK, Abman SH. Intrapulmonary vascular shunt pathways in alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. *Thorax.* 2015 Jan;70(1):84-5. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205851. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25052575; PMCID: PMC4405163.
3. MacMAHON HE. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J Pathol.* 1948 Jul;24(4):919-31. PMID: 18874417; PMCID: PMC1942746.
4. Janney CG, Askin FB, Kuhn C 3rd. Congenital alveolar capillary dysplasia--an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Am J Clin Pathol.* 1981 Nov;76(5):722-7. doi: 10.1093/ajcp/76.5.722. PMID: 7293984.
5. Savey B, Jeanne-Pasquier C, Dupont-Chauvet P, Maragnes P, Bellot A, Guillois B. Dysplasie alvéolo-capillaire avec mésalignement des veines pulmonaires : une cause de cyanose néonatale réfractaire létale [Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins: a fatal cause of refractory neonatal cyanosis]. *Arch Pediatr.* 2015 Feb;22(2):185-90. French. doi: 10.1016/j.arcped.2014.10.024. Epub 2014 Nov 14. PMID: 25497366.
6. Szafranski P, Gambin T, Dharmadhikari AV, Akdemir KC, Jhangiani SN, Schuette J, et al. Pathogenetics of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins. *Hum Genet.* 2016 May;135(5):569-586. doi: 10.1007/s00439-016-1655-9. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27071622; PMCID: PMC5518754.
7. Bourque DK, Fonseca IC, Staines A, Teitelbaum R, Axford MM, Jobling R, et al.. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins and hypoplastic left heart sequence caused by an in frame deletion within FOXF1. *Am J Med Genet A.* 2019 Jul;179(7):1325-1329. doi: 10.1002/ajmg.a.61162. Epub 2019 May 9. PMID: 31074124.
8. Guo M, Wikenheiser-Brokamp KA, Kitzmiller JA, Jiang C, Wang G, Wang A, et al. Single Cell Multiomics Identifies Cells and Genetic Networks Underlying Alveolar Capillary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Sep 15;208(6):709-725. doi: 10.1164/rccm.202210-2015OC. PMID: 37463497; PMCID: PMC10515568.
9. Gerrits LC, De Mol AC, Bulten J, Van der Staak FH, Van Heijst AF. Omphalocele and alveolar capillary dysplasia: a new association. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 May;11(3):e36-7. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181b80a75. PMID: 20453609.
10. Ahmed S, Ackerman V, Faught P, Langston C. Profound hypoxemia and pulmonary hypertension in a 7-month-old infant: late presentation of alveolar capillary dysplasia. *Pediatr Crit Care Med.* 2008 Nov;9(6):e43-6. doi: 10.1097/PCC.0b013e31818e383e. PMID: 18997591.
11. Melly L, Sebire NJ, Malone M, Nicholson AG. Capillary apposition and density in the diagnosis of alveolar capillary dysplasia. *Histopathology.* 2008 Oct;53(4):450-7. doi: 10.1111/j.1365-2559.2008.03134.x. PMID: 18983610.
12. Yost CE, Putnam AR, Dishop MK, Jorgensen LO, Wirkus PE, Day RW. A Long-Term Survivor With Alveolar Capillary Dysplasia. *JACC Case Rep.* 2020 Jul 29;2(10):1492-1495. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.05.055. PMID: 34317003; PMCID: PMC8302120.
13. Sen P, Thakur N, Stockton DW, Langston C, Bejjani BA. Expanding the phenotype of alveolar capillary dysplasia (ACD). *J Pediatr.* 2004 Nov;145(5):646-51. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.081. PMID: 15520767.
14. Antao B, Samuel M, Kiely E, Spitz L, Malone M. Congenital alveolar capillary dysplasia and associated gastrointestinal anomalies. *Fetal Pediatr Pathol.* 2006 May-Jun;25(3):137-45. doi: 10.1080/15513810600908230. PMID: 17060189.
15. Lin Y, Jiang JB, Xia B, Cao J, Yu AZ, Huang WM. [Alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: a case report and literature review]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Oct 2;58(10):838-842. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200427-00441. PMID: 32987465.
16. Nagamoto K, Maruyama H, Ishuguro A, Ito Y. Alveolar capillary dysplasia complicated by subglottic stenosis. *BMJ Case Rep.* 2024 Sep 12;17(9):e261004. doi: 10.1136/bcr-2024-261004. PMID: 39266041.

A rare case of alveolar-capillary dysplasia in a newborn: pathomorphological aspect

Maiia Melnyk¹, Kateryna Pedorenko², Olena Kovalchuk³

¹ Emergency medicine doctor of the Zhytomyr Multidisciplinary Support Hospital of the Novohuivynskyi settlement council

² Pathologist of the Department of General Pathology with Histological, Molecular Genetic and Cytological Research of the Vinnytsia Regional Pathological Bureau of the Vinnytsia Regional Council, city of Vinnytsia

³ Emergency Medicine Physician of the Zhytomyr Multi-Profile Support Hospital of the Novohuivinsky Settlement Council

Corresponding Author:

Olena Kovalchuk

E-mail: doc.o.kovalchuk@gmail.com

Abstract: *Alveolar-capillary dysplasia is a rare congenital lung disease characterized by abnormal development of the alveoli and the capillaries that surround them. Due to abnormalities in the structure of the capillaries and their incorrect location in relation to the alveoli, problems with gas exchange arise in the lungs, which makes it impossible to effectively saturate the blood with oxygen. This disease manifests itself from the first hours or days of a child's life. Newborns have severe respiratory failure, which is not treatable by standard methods, such as oxygen supply or artificial ventilation of the lungs, and most children with this diagnosis do not survive to one month without lung transplantation. Diagnosis is made by lung tissue biopsy and histological examination, which allows to confirm the presence of structural abnormalities in the lung tissue or after performing genetic analysis to search for a mutation in the FOXF1 gene. Treatment of this disease is currently limited and mainly consists of supportive therapy. The only radical treatment is lung transplantation. This article discusses a case of alveolar-capillary dysplasia of the lungs of a newborn. The results of a postmortem morphological study of lung tissue are presented. The article will be useful for doctors of any specialty, for timely diagnosis of the disease and provision of highly specialized care.*

Keywords: [Pulmonary Hypertension](#); [Capillaries](#); [Newborns](#); [Respiratory Failure](#); [Lung Transplantation](#); persistent pulmonary hypertension of newborns; FOXF1 gene; alveolar-capillary dysplasia; alveolar-capillary membrane; pneumopathy.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.211-002.2-053.2-089.87**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.111-119](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.111-119)**

Received: May 27, 2025

Accepted: September 01, 2025

Clinical and symptomatological particularities in pediatric patients diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis

Daniel Furculița, Mihail Maniuc, Lucia Danilov, Polina Ababii

Laboratory of Otorhinolaringology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, Moldova

Corresponding Author:

Furculița Daniel

E-mail: danik8210@gmail.com

+37369460197

Abstract: Chronic hypertrophic rhinitis (CHR) is a common condition in pediatric ENT practice, significantly affecting children's quality of life through persistent nasal obstruction, respiratory disturbances, and associated symptoms. Despite its high prevalence, data on the symptomatological characteristics and effectiveness of surgical interventions in the pediatric population remain limited. The aim of the study was to analyze the clinical and symptomatological particularities of CHR in pediatric patients and to compare the effectiveness of two surgical treatment methods: bipolar forceps cauterization and diode laser surgery. The study included 128 patients aged between 7 and 18 years, diagnosed with CHR and divided into two equal therapeutic groups. Data were collected through clinical examinations, symptom questionnaires, paraclinical assessments, and imaging investigations. Symptom frequency, history of ENT interventions, and postoperative evolution were analyzed comparatively between the two groups. Nasal obstruction was present in 100% of patients, followed by anterior rhinorrhea (73.43%), oral breathing (65.6%), and snoring (59.3%). Adenoidectomy was the most frequently reported previous ENT intervention (39%). Both surgical methods led to symptom improvement, but diode laser surgery demonstrated a superior profile through faster reduction of nasal congestion, more favorable postoperative evolution, and a lower rate of complications. Chronic hypertrophic rhinitis presents a complex and variable symptomatology in children, requiring early diagnosis and personalized interventions. Diode laser surgery proved to be an effective and safe alternative compared to bipolar cauterization, supporting its extended use in pediatric ENT practice.

Keywords: [Otolaryngology](#); [Turbines](#); [Hypertrophy](#); [Surgery](#); [Rhinitis](#); [Nose](#).**Introduction**

Chronic hypertrophic rhinitis (CHR) is one of the most common chronic inflammatory conditions of the nasal mucosa in the pediatric population, characterized by persistent symptoms, significant functional impact, and potential respiratory or infectious complications [1]. This condition is marked by chronic nasal obstruction, rhinorrhea, snoring, and sleep disturbances, all of

which negatively affect children's quality of life. Despite its high prevalence [2], the therapeutic approach to CHR remains variable, and the standardization of diagnosis and treatment is insufficiently supported by scientific evidence in pediatrics [3].

The present study aims to evaluate the clinical and symptomatological particularities of children diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis,

offering a comparative analysis of outcomes following two different surgical treatment methods: inferior turbinate cauterization using bipolar forceps and diode laser surgery. The investigation is based on clinical observations and paraclinical assessments conducted in a controlled setting, with the goal of supporting evidence-based medical decision-making and proposing an effective therapeutic algorithm.

Aim

The primary aim of this research is to identify and conduct a detailed analysis of the clinical and symptomatologic characteristics in pediatric patients diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis, by evaluating clinical manifestations, history of ENT interventions, symptom distribution, and epidemiological features in the context of applying two distinct surgical methods. The study seeks to optimize diagnosis and improve therapeutic strategies among children with CHR by highlighting functional and morphological differences following intervention.

Material and methods

The study was conducted between 2019 and 2024 at the Department of Otorhinolaryngology of the Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy, based clinically at the Pediatric Otorhinolaryngology Section of the Mother and Child Institute, "Emilian Coțaga" Clinic in Chișinău, Republic of Moldova.

The research design was analytical and clinically controlled, carried out in four methodological phases. The first phase involved defining the problem, which included an extensive review of the specialized literature to establish the conceptual framework, define research objectives, and design the sample and investigation methods. The second phase focused on data collection, involving the development of research tools such as questionnaires and observation sheets, analysis of medical records, recording clinical parameters, and using electron-optical, microbiological, histological, and imaging investigations, including radiography, CT, and MRI.

The third phase consisted of statistical processing, where results were evaluated using applied statistical methods to determine

the relevance of intergroup differences and clinical significance. The final phase was the interpretation and integration of results, involving a comparative analysis of the two groups and the formulation of a standardized algorithm for the evaluation and treatment of chronic hypertrophic rhinitis in pediatric patients. The total sample consisted of 128 pediatric patients (57 females and 71 males) aged between 7 and 18 years (mean age 14 ± 2 years), clinically and paraclinically confirmed with chronic hypertrophic rhinitis. Patients were randomly assigned into two equal subgroups ($n = 64$) according to the treatment method applied: group 1 included patients treated with bipolar cauterization of the inferior nasal turbinates, and group 2 included patients treated with diode laser surgery. Sample size determination was performed using F tests – ANOVA software, based on a 95% confidence level, 80% statistical power, and an effect size (f) of 0.25. Inclusion criteria were confirmation of chronic hypertrophic rhinitis diagnosis, presence of characteristic symptoms such as nasal obstruction, oral breathing, headache, snoring, fatigue, rhinorrhea, age between 7 and 18 years, and informed consent.

Exclusion criteria included the presence of severe associated pathologies (psychiatric, oncological, acute or major chronic infections), age outside the specified range, incomplete pre- or postoperative investigations, or refusal to participate. Patients were evaluated clinically, with medical history including prior ENT interventions, symptomatology, and functional assessments. Dominant symptoms included nasal obstruction (100%), anterior rhinorrhea (73.43%), posterior rhinorrhea (46.87%), and prior interventions ranged from adenotomies (25 cases) and adeno-tonsillectomies (17 cases) to less frequent procedures such as septoplasty (1 case). The groups were homogeneous regarding age, sex, living environment, and educational status, with no statistically significant differences ($p > 0.05$). The research methodology ensured internal validity and comparability between groups, allowing a robust evaluation of the effects of the two therapeutic methods applied in the treatment of chronic hypertrophic rhinitis in children.

Discussion

The study groups were similar in terms of age, sex, occupation, and living environment (Table 1). Table 1 presents the general characteristics of the two study groups. Regarding age, the average was approximately 14 years, with a standard deviation of ± 2 years in both groups. The distribution between males and females in the two groups was relatively balanced. Concerning enrollment in educational institutions, the percentage was similar between the two groups, approaching 100%. Additionally, there were no significant differences between the two groups in terms of living environment, with about 56.3% of patients coming from rural areas and 43.8% from urban areas in both groups.

Table 1. General characteristics of the study groups

Patient characteristics	Group 1	Group 2	P – value
Age (years)	14 \pm 2	14 \pm 2	>0,05
Sex (abs.) Males	35	36	>0,05
Females	29	28	>0,05
Enrolled in educational institutions	100	98,4	>0,05
Living environment (%)			
Rural	56,3	56,3	>0,05
Urban	43,8	43,8	>0,05

Based on the provided data, it can be observed that the otorhinolaryngological interventions reported in the medical history of the patients included in the study vary in frequency. The records indicate that the most common procedures were adenotomy, reported in a total of 25 patients, and adenotonsillectomy, reported in 17 patients. Septoplasty was mentioned in only one case.

In contrast, no cases of polypectomy or interventions on the nasal turbinates were reported, and no combined interventions were recorded at all. Additionally, a significant number of 21 patients had no history of any otorhinolaryngological surgical intervention. These findings may reflect the distribution of ENT pathology variation within this patient cohort and the application of different surgical procedures in their treatment.

Table 2. Complaints reported by patients in study group I

Symptoms	Absolute value	Relative value (%)
Nasal obstruction	64	100
Anterior rhinorrhea	47	73,43
Posterior rhinorrhea	30	46,87
Thick nasal discharge	41	64,06
Sensation of facial/nasal fullness	48	75

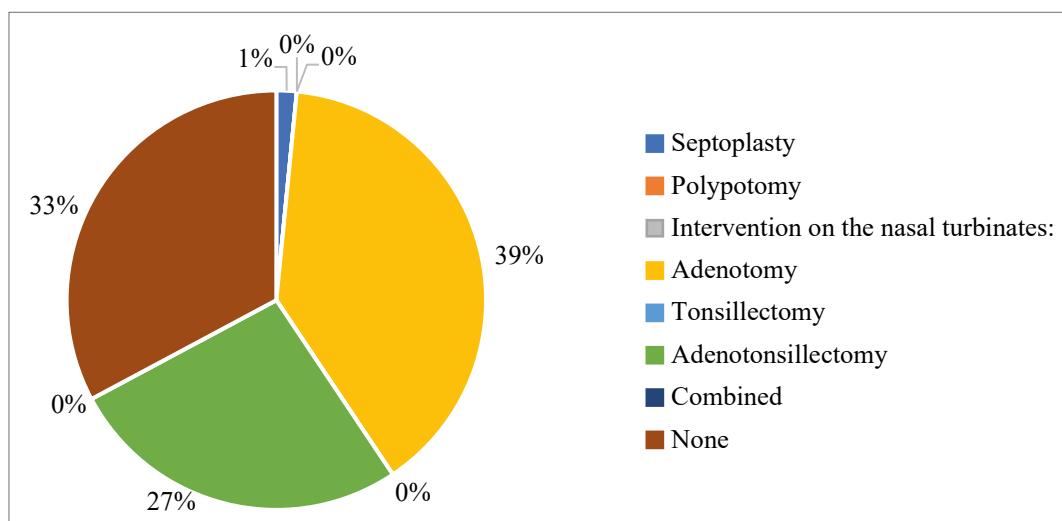


Figure 1. Otorhinolaryngological interventions in medical history within study group I

End of the table 2

Symptoms	Absolute value	Relative value (%)
Pain in the external nasal area	55	85,93
Foreign body sensation	42	65,62
Headache	61	95,31
Rhinolalia	63	98,43
Olfactory disturbances	54	84,37
Cough	13	20,31
Sneezing	13	20,31
Sensation of ear fullness	40	62,50
Dizziness	47	73,43
Sleep disturbances	63	98,43
Nocturnal awakenings	63	98,43
Difficulty falling asleep	64	100
Poor nocturnal sleep quality	64	100
Morning fatigue	64	100
Fatigability	64	100
Nocturnal snoring	64	100

The data regarding the symptomatology of the study group reveals a wide range of symptoms associated with chronic hypertrophic rhinitis. Among the reported symptoms, nasal obstruction is present in all patients (100%), indicating a central feature of this condition.

Symptoms reported by more than 90% of patients include: headache (95.31%), rhinolalia (98.43%), olfactory disorders (84.37%), lack of restful sleep at night (100%), morning fatigue (100%), general fatigue (100%), and nocturnal snoring (100%).

Symptoms reported by more than 70% of patients include: anterior rhinorrhea (73.43%), the sensation of facial/nasal fullness (75%), the sensation of a foreign body (65.62%), and dizziness (73.43%).

Finally, there are symptoms reported by less than 70% of patients, but which still affect a significant number: viscous nasal discharge (64.06%), pain in the external nasal region (85.93%), cough (20.31%), sneezing (20.31%), and the sensation of clogged ears (62.50%).

The presented data highlight the complexity and significant impact of hypertrophic chronic rhinitis on patients' quality of life, emphasizing the need for a comprehensive and personalized approach to diagnosis and treatment. The symptoms reported by the patients in the study group reflect a wide range of manifestations characteristic of hypertrophic chronic rhinitis (HCR) and are consistent with theoretical findings in the specialized literature regarding this condition.

The severity of symptoms was assessed using the Visual Analogue Scale (VAS). The data on symptom severity measured through the VAS

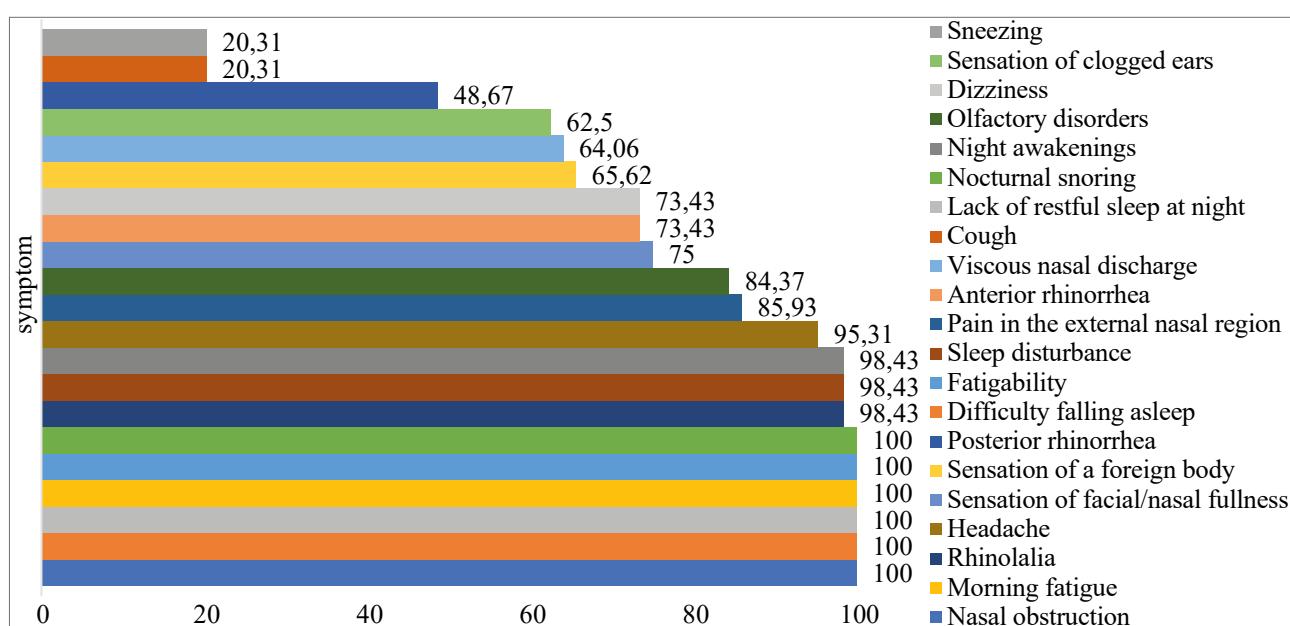
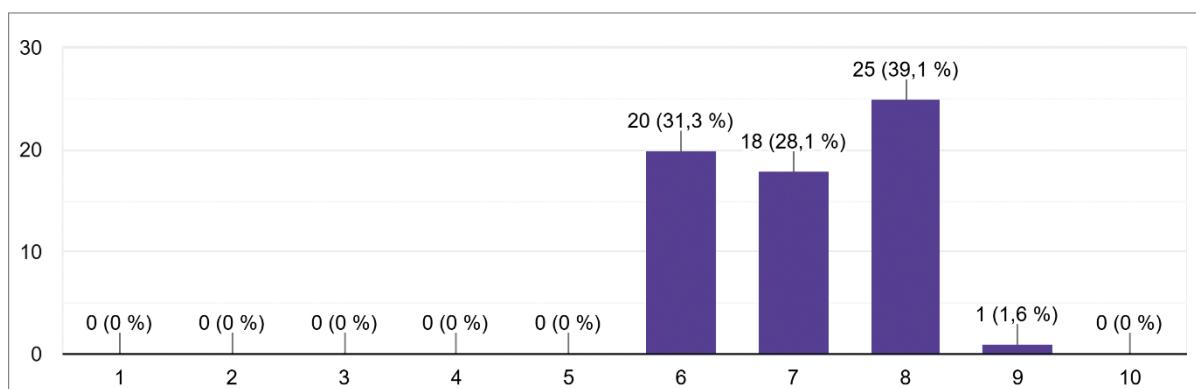


Figure 2. Incidence of symptoms associated with the pathology in study group I

**Figure 3.** Severity of symptomatology according to the VAS scale for group I

reflect the distribution of responses to the question regarding the intensity of symptoms experienced by patients. The VAS is a subjective assessment method in which patients indicate the intensity of their symptoms on a horizontal line, ranging from 0 (not severe at all) to 10 (very severe).

The interpretation of these results shows that the majority of patients (39.1%) reported symptom severity in the 8–9 range on the VAS, indicating significant and severe symptomatology. A similar proportion of patients (39.1%) reported severity in the 6–7 range.

In contrast, a smaller percentage of patients reported lower symptom severity, with 31.3% placing themselves in the 4–5 range on the VAS and 28.1% in the 2–3 range.

The absence of reports in the very low severity range (0–1 on the VAS) indicates that no patient reported the absence of symptoms or minimal symptom intensity.

Therefore, the data suggest that the majority of patients in this study experienced significant severity of symptoms associated with chronic hypertrophic rhinitis, according to their subjective evaluation using the VAS scale. This highlights

the considerable impact of the disease and the necessity for effective management strategies to improve the quality of life for these patients.

At the same time, diffuse headache was reported in 36 children and localized headache in 28 children, with a higher incidence of morning headaches in 57.8% of cases. Morning headaches in chronic hypertrophic rhinitis result from persistent nasal obstruction, nocturnal snoring, lack of restful sleep, hypoxia, and daytime hypersomnolence. These issues subsequently affect sleep quality and may contribute to the occurrence of morning headaches associated with this condition. Proper evaluation and management of these factors are essential to improve patients' quality of life.

Simultaneously, it was found that approximately 37.5% of patients in Group 2 of the study had a history of otorhinolaryngological surgical interventions.

Of the 24 patients who previously underwent these interventions, 9.7% had septoplasty, 3.2% had adeno-tonsillectomy and tonsillectomy, and the majority, namely 22.6%, had adenotomy at a young age.

Table 3. Surgical interventions in the medical history of study group II

Surgical interventions in history: 1 – yes; 2 – no									
		Frequency	Percent (%)	Valid percent (%)	Cumulative percent (%)	Bootstrap for procent ^a			
						Bias	SD	Confidence interval 95%	
Valid	1 (yes)	24	37,5	37,5	37,5	0,1	6,0	25,7	50,0
	2 (no)	40	62,5	62,5	100,0	-0,1	6,0	50,0	74,3
	Total	64	100,0	100,0		0,0	0,0	100,0	100,0

Note: Unless otherwise specified, bootstrap results are based on 1000 samples.

Table 4. Distribution of patients in study group II by type of ENT intervention in medical history

Type of ENT intervention: 1 – septoplasty; 2 – polypectomy; 3 – inferior nasal concha intervention; 4 – adenotomy; 5 – tonsillectomy; 6 – adeno-tonsillectomy; 7 – combined						Bootstrap for procent ^a		
Valid	Frequency	Percent (%)	Valid percent (%)	Cumulative percent (%)	Bootstrap for procent ^a			
					Bias	SD	Interval de încredere 95%	
							Inferior	Superior
Valid	1	5	7,8	7,8	-0,1	3,5	1,6	15,1
	4	15	23,4	23,4	0,2	5,4	12,9	34,5
	5	2	3,1	3,1	0,0	2,2	0,0	7,6
	6	2	3,1	3,1	0,0	2,3	0,0	8,2
	99	40	62,5	62,5	-0,1	6,0	50,0	74,3
	Total	64	100,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0

Note: Unless otherwise specified, bootstrap results are based on 1000 samples.

The table presents the distribution of types of ENT interventions performed within the study group. Among the 64 cases, the most frequent category is represented by combined interventions, accounting for 62.5% of the total, with a 95% confidence interval ranging from 50.0% to 74.3%. Adenotomy ranks second, with a frequency of 23.4% and a confidence interval between 12.9% and 34.5%. Septoplasty was performed in 7.8% of cases, with a confidence interval from 1.6% to 15.1%. Both tonsillectomy and adeno-tonsillectomy were carried out in 3.1% of cases each, with confidence intervals ranging from 0.0% to approximately 8%.

Regarding the symptomatology of patients in Study Group 2, it is noted that it is similar to that of the first group.

Within the study group, the symptoms reported by patients showed significant variety but also some similarities in prevalence.

All 64 patients experienced nasal obstruction, viscous nasal discharge, a sensation of facial/nasal fullness, pain in the external nasal region, a foreign body sensation, headache, rhinolalia, sleep disturbances (difficulty falling asleep, nocturnal awakenings, difficulty maintaining sleep, and poor quality of nighttime sleep), morning fatigue, and nocturnal snoring, reflecting a 100% prevalence for each of these symptoms.

Additionally, most patients reported anterior rhinorrhea (96.87%), posterior rhinorrhea

Table 5. Complaints of patients in study group II

Symptoms	Absolute value	Relative value (%)
Nasal obstruction	64	100
Anterior rhinorrhea	62	96,87
Posterior rhinorrhea	63	98,43
Thick nasal discharge	64	100
Sensation of facial/nasal fullness	64	100
Pain in the external nasal area	64	100
Foreign body sensation	64	100
Headache	64	100
Rhinolalia	64	100
Olfactory disturbances	46	71,87
Cough	1	1,56
Sneezing	4	6,25
Sensation of ear fullness	47	73,43
Dizziness	62	96,87
Sleep disturbances	64	100
Nocturnal awakenings	64	100
Difficulty falling asleep	64	100
Poor nocturnal sleep quality	63	98,43
Morning fatigue	64	100
Fatigability	63	98,43
Nocturnal snoring	63	98,43

(98.43%), a feeling of blocked ears (73.43%), dizziness (96.87%), difficulty falling asleep (98.43%), and fatigability (98.43%).

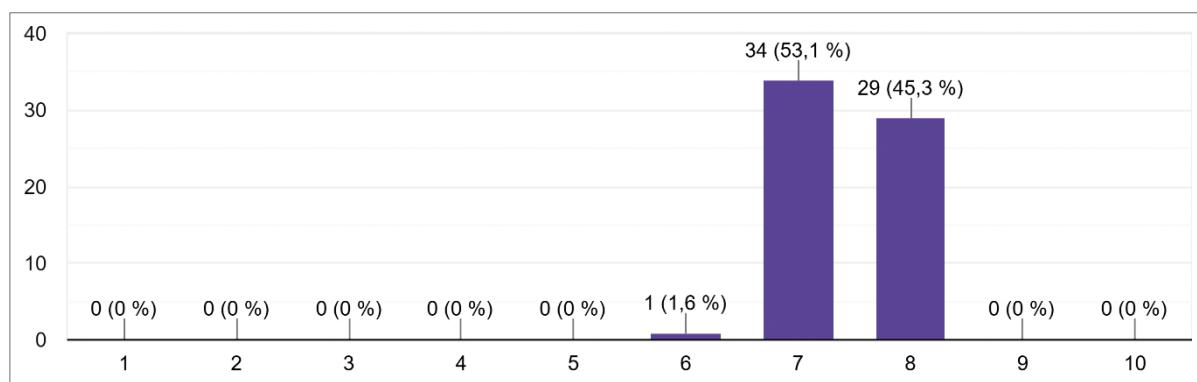


Figure 4. Severity of symptomatology according to the VAS scale for study group II

In contrast, symptoms of cough and sneezing were less frequent, present in a smaller percentage of patients: 1.56% for cough and 6.25% for sneezing.

These findings highlight the complexity of symptomatology associated with chronic hypertrophic rhinitis and the importance of a comprehensive approach to managing this condition.

From a comparative perspective, the complaints reported by patients in both study groups exhibited similar symptoms, the most prominent being nasal obstruction, headache, dizziness, rhinolalia, nasal fullness and pain, and sleep disturbances.

According to the VAS severity scale, in study Group 2, 53.1% rated symptom severity as 7, 45.3% as 8, and only 1.6% as 6.

Out of a total of 64 responses regarding the general condition of the patients, it was found that the most frequently reported condition was relatively satisfactory, recorded in 41 cases, representing approximately 64.1% of the total. Additionally, 21 responses indicated moderate severity, while only 2 reported a satisfactory condition. No cases of severe condition, drowsiness, stupor, pre-coma, or coma were recorded in this patient group.

In the second study group, consisting of 64 patients, it was observed that 25 of them experienced diffuse headache, representing approximately 39.06% of the total group, while 39 patients had localized headache, accounting for approximately 60.94% of the total number of cases.

Within this second study group of 64 patients, it was also noted that 37 experienced periodic

headaches, which represents approximately 57.81% of the group. Additionally, 27 patients reported morning headaches, accounting for about 42.19% of cases. No cases of permanent headache were recorded in this group.

In the second study group, the majority (60 individuals, approximately 93.75%) presented with hyposmia. A small number of patients (3 individuals, approximately 4.69%) had hyperosmia, while only one person (approximately 1.56% of the total group) was diagnosed with anosmia.

Results

The study included a representative sample of 128 pediatric patients, aged between 7 and 18 years (mean age 14 ± 2 years), diagnosed with chronic hypertrophic rhinitis (CHR), equally divided into two therapeutic groups: one treated with bipolar forceps cauterization and the other treated with diode laser surgery. Both groups were comparable in terms of gender distribution, age, educational status, and living environment, with no statistically significant differences identified ($p > 0.05$).

The analysis of clinical symptomatology revealed that nasal obstruction was present in 100% of cases, being the cardinal symptom of CHR [4]. Anterior rhinorrhea was reported by 73.43% of patients, while posterior rhinorrhea was present in 46.87%. Other frequently encountered symptoms included mouth breathing (65.6%), snoring (59.3%), headache (43.7%), and daytime sleepiness (34.3%). Symptoms were similarly distributed between the two groups.

Regarding prior ENT interventions, adenotomy was the most frequent (39% of cases), followed by adenoamygdalectomy (26.5%). A

percentage of 16.4% of patients had no previous ENT interventions, indicating variability in therapeutic history and symptom severity among the evaluated cohorts.

The assessment of postoperative outcomes included clinical, functional, and imaging parameters, and statistical analysis demonstrated a significant improvement in symptoms after intervention in both groups. Furthermore, the group treated with diode laser surgery showed a more favorable evolution concerning the reduction of nasal congestion and frequency of rhinorrhea episodes, as well as a lower rate of postoperative complications.

Conclusions

The study highlighted multiple clinical and symptomatological particularities of chronic hypertrophic rhinitis in pediatric patients, emphasizing the high prevalence of nasal obstruction [5], rhinorrhea [6], and mouth breathing as defining elements of this pathology [7]. The results suggest that surgical management plays an essential role in CHR treatment, with significant benefits in symptom relief.

The comparison of the two surgical methods used—bipolar forceps cauterization and diode laser surgery—demonstrated the effectiveness of both techniques [8]; however, the laser intervention proved to be more efficient in reducing clinical symptoms [9] and ensuring a faster recovery, with a superior safety profile.

These findings support the necessity for rigorous clinical evaluation and personalized

therapeutic selection, based on the anatomical and symptomatological particularities of each patient [10]. Additionally, the study underlines the importance of implementing standardized algorithms in the diagnosis and treatment of pediatric CHR, integrating clinical and paraclinical investigations along with surgical outcomes to optimize pediatric ENT care.

Financing

This research did not receive external funding.

Conflict of interests

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

Consent to publication

All authors have read the text of the article and have consented to its publication.

ORCID ID and autors contribution

[0000-0002-0064-6624](#) (A, D, F) Furculița

Daniel

[0000-0002-5340-5779](#) (A, E, F) Maniuc

Mihail

[0000-0002-2834-0395](#) (A, C, F) Danilov

Lucian

[0000-0002-7206-4906](#) (A, B, F) Ababii

Polina

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCE

1. Abdullah B, Singh S. Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy: A Comprehensive Review of Current Techniques and Technologies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 26;18(7):3441. doi: 10.3390/ijerph18073441. PMID: 33810309; PMCID: PMC8038107.
2. Bhandarkar ND, Smith TL. Outcomes of surgery for inferior turbinate hypertrophy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Feb;18(1):49-53. doi: 10.1097/MOO.0b013e328334d974. PMID: 19915467.
3. Brunworth J, Holmes J, Sindwani R. Inferior turbinate hypertrophy: review and graduated approach to surgical management. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Sep-Oct;27(5):411-5. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3912. PMID: 24119606.
4. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021 Jul 19;10(14):3183. doi: 10.3390/jcm10143183. PMID: 34300349; PMCID: PMC8303640.
5. V. Oswal, M. Remacle, S. Jovanovic, S. M. Zeitels, J. P. Krespi, C. Hopper. Principles and practice of lasers in otorhinolaryngology and head and neck surgery, 2nd edn, eds Kugler Publications, 2014, ISBN 978-90-6299-232-4, doi:10.1017/S0022215114001194
6. Mudry A, Mlynški R, Kramp B. History of otorhinolaryngology in Germany before 1921. *HNO*. 2021 May;69(5):338-365. doi: 10.1007/s00106-021-01046-9. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33847769; PMCID: PMC8076156.

7. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Feb;78(2):343-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.12.006. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24388318; PMCID: PMC3966022.

8. Stölzel K, Bandelier M, Szczepk AJ, Olze H, Dommerich S. Effects of surgical treatment of hypertrophic turbinates on the nasal obstruction and the quality of life. *Am J Otolaryngol*. 2017 Nov-Dec;38(6):668-672. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.08.009. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28877858.

9. Chiesa Estomba C, Rivera Schmitz T, Ossa Echeverri CC, Betances Reinoso FA, Osorio Velasquez A, Santidrian Hidalgo C. Compensatory hypertrophy of the contralateral inferior turbinate in patients with unilateral nasal septal deviation. A computed tomography study. *Otolaryngol Pol*. 2015;69(2):14-20. doi: 10.5604/00306657.1149568. PMID: 26224225.

10. Ciprandi G, Tosca MA. Turbinate Hypertrophy, Allergic Rhinitis, and Otitis Media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021 Aug 14;21(7):40. doi: 10.1007/s11882-021-01016-9. PMID: 34390424.

Клінічні та симптоматологічні особливості у дітей з хронічним гіпертрофічним ринітом

Daniel Furculița, Mihail Maniuc, Lucia Danilov, Polina Ababii

Laboratory of Otorhinolaringology, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova, Moldova

Corresponding Author:

Furculița Daniel

E-mail: danik8210@gmail.com
+373669460197

Анотація: хронічний гіпертрофічний риніт (ХГР) є поширеним захворюванням у дитячій оториноларингологічній практиці, яке суттєво впливає на якість життя дітей через постійну закладеністю носа, порушення дихання та супутні симптоми. Незважаючи на високу поширеність, дані щодо симптоматичних характеристик та ефективності хірургічного лікування у дитячій популяції залишаються обмеженими. Дослідити клінічні та симптоматологічні особливості ХГР у дітей, а також порівняти ефективність двох методів хірургічного лікування: біополярної коагуляції і щипцями та діодної лазерної хірургії. У дослідження було включено 128 пацієнтів віком від 7 до 18 років, у яких діагностовано ХГР. Усі пацієнти були розподілені на дві рівні терапевтичні групи. Дані збиралися шляхом клінічних оглядів, опитувальників щодо симптомів, параклінічних досліджень та візуалізаційних методів. Частота симптомів, анамнез ЛОР-відчуттів і післяопераційна динаміка порівнювалися між двома групами. Закладеність носа відзначалася у 100% пацієнтів, ринорея — у 73,43%, ротове дихання — у 65,6%, храпіння — у 59,3%. Найчастішим попереднім відчуттям була аденоїдектомія (39%). Обидва методи хірургічного лікування привели до покращення симптомів, однак діодна лазерна хірургія продемонструвала кращий профіль за рахунок швидшого зменшення назальної обструкції, кращої післяопераційної динаміки та меншої кількості ускладнень. Хронічний гіпертрофічний риніт у дітей має складну та варіативну клінічну картину, що потребує ранньої діагностики та персоналізованого підходу до лікування. Діодна лазерна хірургія виявилася ефективною та безпечною альтернативою біополярній коагуляції, що свідчить про доцільність її широкого використання у дитячій оториноларингологічній практиці.

Ключові слова: оториноларингологія, носові раковини, гіпертрофія, хірургія, риніт, ніс



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.379-008.64-053.2-06:616.61-008.64
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.120-130](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.120-130)

Received: March 11, 2025

Accepted: June 14, 2025

Diabetic Nephropathy in Children with Type 1 Diabetes: Clinical and Molecular Triggers of Development

Ihor Kovalchuk, Ievgeniia Burlaka

Bogomolets National Medical University, Department of Pediatrics №4, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Ihor Kovalchuk

Email: ihor.ovalchuk@gmail.com

Abstract: *diabetic nephropathy is one of the severe microvascular complications of Diabetes Mellitus, Type 1, which can begin in childhood and significantly affect the further prognosis of patients. Despite significant progress in diagnosis and treatment, the incidence of this complication remains high, which necessitates the early detection and control of risk factors. The presented review analyzes studies that used both pediatric and adult registries to assess the impact of various risk factors on the development of Diabetic Nephropathy. Among the established risk factors, the most significant is the duration of diabetes. Family history of Type 1 and Type 2 diabetes and Diabetic Nephropathy significantly increases the risk of its development: in brothers and sisters of such patients, it is three times higher than in relatives of diabetic patients without nephropathy. Diabetic nephropathy is more prevalent among African American, Asian, and Native American populations compared to individuals of European descent. Genetic predisposition, sex, and puberty determine individual vulnerability to renal complications and can affect the rate of their progression. Among the modifiable prognostic factors, it is important to list Hypertension, Increased Body Mass Index, Dyslipidemia, and Microalbuminuria. In the ranking of risk factors, Hyperglycemia is considered the strongest factor. The presence of a pre-existing microvascular complication may contribute to the development of another complication in patients with Type 1 Diabetes.*

Keywords: [Diabetes Mellitus Type 1](#); [Diabetic Nephropathies](#); [Risk Factors](#); [Hyperglycemia](#); [Albuminuria](#).

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is one of the important problems of clinical medicine due to its wide distribution, diverse clinical manifestations and severity of complications. There is a significant increase in the incidence of diabetes mellitus worldwide. According to World Health Organization (WHO), 422 million people in the world suffer from this disease, and 1.5 million deaths are directly related to it every year. Over the past decades, the number of cases and prevalence of DM has been increasing [1].

Among children under 14 years of age, about 110 thousand new cases of type 1 diabetes are registered annually. By the age of 20, this number increases to 130 thousand cases of the disease for the first time, which indicates a significant prevalence among the young population, who may face the development of chronic diabetic complications and a deterioration in the quality of life. According to the International Diabetes Federation (IDF) Atlas, in Ukraine in 2022, 32,093 new cases of type 1 diabetes mellitus were registered under the age of 20. According

to scientists, more than 1.1 million children and adolescents in the world suffer from type 1 diabetes, with more than half of them (54%) under the age of 15. Diabetic nephropathy (DN) is one of the most severe microvascular complications of type 1 diabetes, which can lead to early disability of patients [2]. The incidence of diabetic nephropathy is 5-6% for people under 10 years of age and 25-40% for people under 20 years of age. Usually, DN develops 4-5 years after the diagnosis of diabetes.

If something can be predicted, it can be controlled. It is impossible to assess the risk of the onset and progression of a complication without understanding its predictors. The problem of kidney damage in patients with type 1 diabetes remains one of the key problems in modern medicine and an important topic of research. Prevention of the development of DN through early diagnosis and correction of risk factors remains the basis of patient management. The number of risk factors for the development and progression of DN is significant and constantly growing. Researching these factors, carefully monitoring them, and managing them is key to early prevention, personalized treatment, predicting the course of the disease, and reducing its complications [1,2].

Aim

Conducting an analysis of literature data on the role of major clinical prognostic factors and prognostic markers of diabetic nephropathy in children and adolescents.

Materials and methods

The literature analysis used peer-reviewed articles, reviews, and descriptions of experimental studies from 2021–2024. The study describes stable and modifiable prognostic factors for diabetic nephropathy, their identification, prevalence, and relationship in patients with type 1 diabetes. Relevant literature published during 2021-2025 was retrieved from the PubMed database.

Review and discussion

Permanent risk factors. Age

In general, age itself is not a modifiable risk factor, but it indirectly affects the development of DN through the duration of diabetes, hormonal changes, and the cumulative effect

of other concomitant factors. The progression of DN may differ depending on the age at the time of the onset of type 1 diabetes. The complex interaction between age at diagnosis, disease duration, onset, development, and progression of DN can be called. Thus, in population cohort studies in Sweden and Finland, patients with prepubescent (0 to 9 years) onset of type 1 diabetes had a lower risk of developing end-stage renal disease compared to those who were older at the onset of the disease [3]. At the same time, there is a study that registered progressive glomerular lesions in patients aged 14 to 15 years with type 1 diabetes, regardless of the age of onset. The study included 11,681 patients with type 1 diabetes with a disease duration of more than 13 years. The median follow-up period was 20 years. During the follow-up period, 127 patients developed ESRD due to DN. In both sexes, the onset of type 1 diabetes before the age of 10 years was associated with a reduced risk of DN. The inconsistent, not fully understood age-dependent effect is consistent with previous studies. Importantly, the incidence of DN progression in men and women was 4.1% and 2.5%, respectively. The highest risk of ESRD due to DN was found in men diagnosed with type 1 diabetes at the age of 20–34 years. In women diagnosed at the age of 20–34 years, the risk was as low as in patients diagnosed before the age of 10 years [3,4].

Previous animal studies have shown a close relationship between the progression of DN and sex hormones: estrogens have been identified as a factor slowing the progression of DN, in contrast to testosterone, which increases the development of the complication. Puberty is considered an ambiguous but significant risk factor for DN. Studies show that albuminuria, impaired renal function, progresses more rapidly during puberty. Patients in whom type 1 diabetes began during puberty have a higher risk of nephropathy than those in whom it began earlier. Another group of patients with type 1 diabetes in Korea demonstrated a higher prevalence of DN, a more pronounced degree of decline in GFR in patients with diabetes diagnosed in childhood or adolescence compared with patients of older age groups [5]. At the same time, a study of

type 1 diabetes in Hong Kong showed a faster progression of DN in patients over 40 years of age compared with those who developed the disease in childhood or adolescence. Such discrepancies can be interpreted as incorrect age distribution relative to puberty, different genetic background of ethnic variability, and also a possible combination of characteristics of type 1 and type 2 diabetes. The Taiwan Diabetes Registry Research Group showed that compared with prepubescent patients, the risk of DN increased 1.6 times in patients aged from puberty to 30 years ($p = 0.012$) after taking into account the duration of diabetes [4,5].

Gender

Age has been shown to influence the relationship between gender and DN, with men and women of different age groups having different course and outcomes of DN. Numerous studies have shown that with the same baseline glomerular filtration rate (GFR), hypertension, treatment of diabetes and its complications, initial albuminuria was lower in adult women. Adolescent girls are at increased risk of microalbuminuria. Adolescent girls have been reported to have higher Hb1Ac levels, which helps to explain why female patients excrete albumin faster than male patients. The prevalence of microalbuminuria in girls is higher than in boys, in whom the prevalence of microalbuminuria increases rapidly over 10–25 years of diabetes [6].

Diabetes duration

A retrospective observational longitudinal cohort study of 224 patients with type 1 diabetes mellitus for 10 years or more (mean duration 12.6 years) in Taiwan reported that 19.6% of patients developed DN with a mean age of onset of symptoms of 7.9 years. In the Oxford Regional Prospective Study, a large population-based cohort study in the United Kingdom that included 527 patients with a mean age of onset of 8.8 years, the cumulative prevalence of microalbuminuria was 18% after 10 years of diabetes [1]. The relationship between microalbuminuria and duration of diabetes is clear. The incidence of microalbuminuria greater than 15% with diabetes duration of up to 10 years has been reported in another study. It has been reported that children

and adolescents with diabetes duration of more than 5 years were more likely to have an elevated albumin-to-creatinine ratio (ACR), which predicts progression of DN [1,7].

There are studies that reveal structural changes and their correlation with functional indicators of kidney function. Biopsies performed in children and adults with type 1 diabetes confirm that the first detected sign is thickening of the basement membranes of the glomeruli and tubules of the kidneys 1.5–2.5 years after the onset of diabetes. And 5–7 years after the onset of diabetes, further expansion is observed first of the mesangial matrix, later the interstitium due to the accumulation of the cellular component, and later of fibrillar collagen as DN progresses [8]. The rate of progression of various lesions in different patients with type 1 diabetes depends on many components. The duration of prepubertal diabetes as a factor in the development of microalbuminuria remains a debatable issue. However, the overall period of the disease, rather than the separation of the duration before or after puberty, probably determines the combined risk of microalbuminuria and structural changes of the kidneys in DN. A study by Weerasooriya L. examined kidney biopsy specimens from 17 children with type 1 diabetes and found DN in 4 cases and DN-IgA nephropathy complications in 3 cases. The age of the identified patients with DN ranged from 10 to 15 years, and the duration of diabetes ranged from 36 to 179 months. This is further confirmation of the individual patterns of DN development in childhood [7,8].

Family history of diabetic complications.

Genetics.

The development of DN is more common in relatives. Seaquist et al. first reported this phenomenon (familial clustering of DN), finding that patients with diabetes who had close relatives (e.g., parents or siblings) with DN had a significantly higher risk of developing this complication. Observation of family groups with DN and the study of potential genes associated with the development of nephropathy confirmed the existence of a genetic or familial predisposition to DN. The study confirmed that, compared with diabetics whose siblings did not have nephropathy, the probability that

the diabetic siblings of a diabetic proband with nephropathy would also have nephropathy was 250-300% higher. Similar conclusions were obtained as a result of a large-scale clinical trial DCCT/EDIC [2,9]. When examining the glomerular structure of siblings with type 1 diabetes, a very pronounced correspondence was found in the severity and nature of the damage. Another study documented the evidence of a family history of hypertension as a factor in the increased susceptibility to the development of microalbuminuria in subgroups of insulin-independent diabetic patients. Earle et al. found that parents of patients with DM complicated by DN had an excess of cardiovascular disease compared with parents of diabetic patients who did not develop DN [3,9].

A population-based case-control study based on data from the Abruzzo type 1 diabetes registry assessed the role of family history as a determinant of T1D. A detailed questionnaire was administered to parents for type 1 diabetes and type 2 diabetes. The risks of T1D associated with first- and second-degree relatives were calculated using regression analysis. The risks of type 1 diabetes for children whose parents or siblings had diabetes and its complications were 11 and 20 times higher, respectively, compared to children without a family history. A family history of type 2 diabetes was not associated with such risks [10].

A Swedish population-based study comparing the prevalence of paternal diabetes in children with and without type 1 diabetes is noteworthy. In the BDD (Better Diabetes Diagnosis) cohort of 3,603 children, 40.5% had a first- or second-generation family history. Children with type 1 diabetes were more likely to have a father or grandfather with type 1 or type 2 diabetes than mothers or grandmothers with either form of diabetes [4]. Among children aged 11-13 years in the BDD cohort (n=801), 8.4% had parents with type 1 diabetes and 3.5% with type 2 diabetes. In the control group (n=11,050), these figures were 2.1% and 1.9%, respectively. These results emphasize the importance of considering family history of diabetes to better understand the clinical variability of childhood type 1 diabetes. At the end, it was reported that 35% of the risk

of developing DN is due to genetic heredity, the remaining 65% is the influence of external factors (duration and severity of diabetes, arterial hypertension, lifestyle, etc.) [4,11].

There are a number of studies investigating the association between DN and genetic variations associated with the presence (I insertion) or absence (D-deletion) (I/D) of a specific DNA sequence in the angiotensin-converting enzyme gene. There is mixed evidence regarding the effect of the DD genotype on the risk of nephropathy. Studies show that carriers of the DD genotype have a higher probability of developing and rapidly progressing DN, especially with poor blood pressure and glycemic control. In addition, the I/D polymorphism may affect the effectiveness of ACE inhibitor therapy. In general, the I/D polymorphism is a genetic marker that can help predict the risk of DN and select personalized therapy for a patient with diabetes [8,11]. Other genome-wide scanning studies are associated with the search for chromosomal regions that contain genes that determine the risk of developing diabetic nephropathy. Recent results from a Finnish study have confirmed the existence of a link in families of European descent in favor of the existence of a gene or genes on chromosome 3q that are demonstrably involved in the predisposition to diabetic nephropathy [4,8,11].

The study by the Faculty of Medicine, Cairo University, on the role of circulating microRNAs in the early development of DN is highlighted. In this study, a statistically significant higher level of expression of miRNA-93 in patients with DN is found, and miRNA-93 is a significant independent variable for the development of albuminuria. The importance of miRNA-377, miRNA-93, miRNA-216 miRNA-21, related to the pathogenesis of DN, as diagnostic biomarkers, as well as therapeutic targets in DN, is documented. The possible renoprotective role of miRNA-25 is noted [7,8,11].

Racial identity and ethnicity.

According to a study from Taif, Saudi Arabia (a country ranking fourth globally in type 1 diabetes population), researchers examined the prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes.

Based on the results of the study, the prevalence of DN was 23.7% in the presented study group (collective prevalence in the country is 20.59%). This is considered a high prevalence, but it is lower than in other populations reported in other studies. For example, in Oman among the Middle East countries is 50.46%, in Yemen is 33%, the collective average prevalence in the Middle East countries is 28.96%, in China is 27%, in the Republic of Ireland is 25%, in Hail Saudi Arabia is 69%, and in Tanzania is 84% [1,12]. Among racial differences, African Americans, Native Americans, and Asians with type 1 diabetes are more susceptible to developing DN with progression. Caucasians are less prone to DN. It is also known that belonging to the Mongoloid race increases the risk of developing DN, which is further evidence of certain genetic or ethnic factors that influence the susceptibility to this complication. Regarding the regions with the highest rates of type 1 diabetes among children, Northern Europe, North America, and North Africa are listed. East and South Asia have the lowest rates, which may be due to differences in genetic factors, lifestyle, or diagnostic approaches. In Ukraine, according to the registry, in 2020, 10,598 children with diabetes mellitus

who received insulin therapy were registered. In 2022, 32,093 patients under 20 years of age with type 1 diabetes were registered in Ukraine [2,13].

Modifiable prognostic factors

Poor glycemic control, hyperglycemia

In the ranking of risk factors for DN, both for any albuminuria and for macroalbuminuria, poor glycemic control is the strongest proven risk factor. In the Oxford Regional Prospective Study, the overall risk of microalbuminuria increased by 36% for every 1% increase in HbA1c. A Spanish study of 716 patients with type 1 diabetes demonstrated that a 1% increase in HbA1c increased the risk of DN by 13% at 5 years and by 68% at 10 years after the onset of diabetes. The largest Asia-Pacific multicenter study of 898 patients with type 1 diabetes confirmed this finding. There are two types of glycemic variability: short-term (variability within a single day and between days) and long-term (in changes in glycated hemoglobin levels) [14]. In childhood, there was a strong correlation between HbA1c variability and the rate of development of microalbuminuria, suggesting that high long-term variability is associated with an increased risk of diabetic

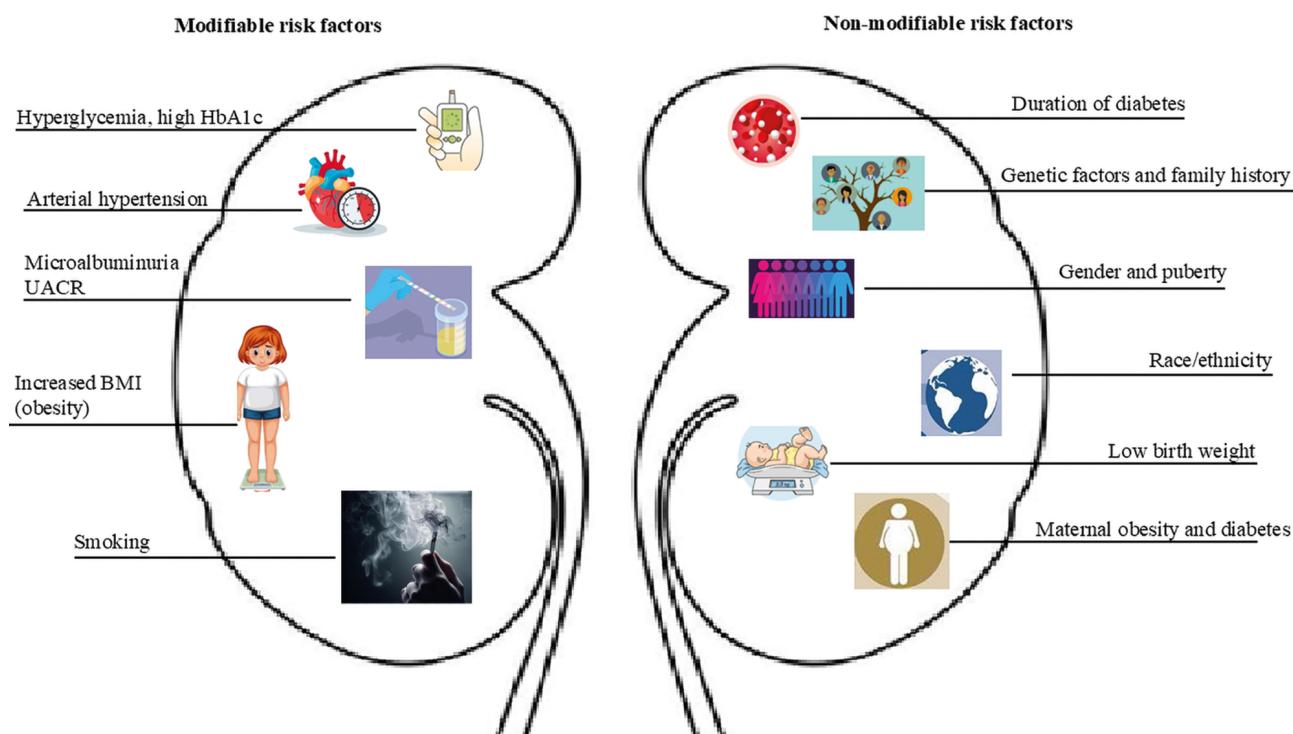


Figure 1. Factors that predispose to the development of diabetic nephropathy [1,7,8].

complications, including cardiovascular and nephropathy. Regardless of the mean HbA1c level, variability in this parameter in the Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) was strongly associated with the time to onset of microalbuminuria and nephropathy. Several large observational studies have demonstrated that the glycemic threshold with the lowest risk of complications is possible at HbA1c values of 5.0–5.5% [2,14]. Reducing glycated hemoglobin to 7% reduced complications, but according to an intervention study, it did not improve clinical outcomes by reducing HbA1c below 7%. The optimal glycemic target for patients with diabetes is not fixed, but depends on the balance between the risks and benefits of a particular therapy. Thus, chronic hyperglycemia, as measured by mean blood glucose or HbA1c, and fluctuations in these parameters, is associated with the development and progression of microvascular complications. Another cross-sectional analysis found that glycemic control was also an important mediator of lipid abnormalities in young people with diabetes [9,15].

Arterial hypertension

Blood pressure is of fundamental importance for the development and progression of diabetic kidney disease. The DCCT study demonstrated that diabetes treatment reduced the risk of developing microalbuminuria and macroalbuminuria by 39% and 54%, respectively, in the entire study cohort and that the risk of developing microalbuminuria was reduced by 55% in participants who were 13 to 18 years old at the time of the study. The same study demonstrated that blood pressure control and regulation with ACE inhibitors/ARBs slows the progression of microalbuminuria to macroalbuminuria [16]. Reports of studies that systolic and diastolic blood pressure are independently associated with microalbuminuria have been presented to the scientific community. It has previously been reported that moderate elevations in blood pressure in patients with type 1 diabetes are associated with preclinical DN up to 5 years before the onset of microalbuminuria [3,16]. It has been hypothesized that the association of biomarkers of endothelial dysfunction, early renal damage (in particular,

NGAL) and increased systolic blood pressure may reflect the early asymptomatic stages of progression of DN in patients with type 1 diabetes and help to understand the main early kidney damage. In a study focused on a young population in two different age groups with type 1 diabetes of different duration of the disease, markers of structural damage to kidney cells were positively correlated with increased blood pressure, even if the latter remained within the prehypertensive or normal range. Elevated diastolic blood pressure threatens the progression of chronic kidney disease in children [4,17]. The conclusion of another study: in young people with moderately elevated albuminuria, changes in blood pressure are insignificant, perhaps manifesting only in the form of a decrease in nocturnal diastolic blood pressure. Variability of systolic and diastolic blood pressure independently indicates the development of albuminuria in DN. Numerous studies have demonstrated that arterial hypertension aggravates DN. Doubts have also been expressed as to whether microalbuminuria precedes arterial hypertension or is its consequence [7,17]. Analyzing in detail the results of a large number of studies, it can be concluded that increased blood pressure both contributes to and aggravates early diabetic nephropathy. Important conclusions are presented by a large European cohort study involving 2105 children with type 1 diabetes from 15 to 18 years: age, duration of diabetes, sex, body mass index, glycated hemoglobin values, and insulin dose are associated with variations in blood pressure. In particular, significantly higher nocturnal blood pressure parameters were recorded in adolescents with diabetic nephropathy: systolic BP +0.50, diastolic BP +0.58, mean BP +0.80, which mostly caused microalbuminuria. In addition, there is a relationship between BMI and arterial hypertension, with a 6% increased risk for each one-unit increase in BMI for hypertension [8,18].

High BMI

The association of this risk factor with the development of DN is also illustrated in the aforementioned Swedish study. Among patients in the BDD cohort, a total of 10.4% were overweight or obese. Among children with a family history of type 1 diabetes, this figure

was 12.7%. A family history of type 2 diabetes may increase the risk of developing type 1 diabetes and overweight, indicating the possible influence of shared genetic or environmental factors [1,7,19]. Previous studies also confirm the association between overweight, obesity and an increased risk of type 1 diabetes. Similar findings are relevant for DN, since obesity and insulin resistance can contribute to the progression of renal complications in type 1 diabetes, and genetic predisposition to metabolic disorders may play a role in the development of DN in children with type 1 diabetes. A family history of type 2 diabetes may indicate common mechanisms of renal damage related to impaired glycemic control, hypertension, or dyslipidemia. Overweight, like type 1 diabetes, is an emerging problem in the population. Li et al. demonstrated that patients with increased BMI had an increase in HbA1c along with weight gain. Obesity can be considered as a factor predicting the progression of type 1 diabetes and the development of its vascular complications. In a retrospective cohort study of 9248 German and Austrian children with type 1 diabetes, BMI was inversely associated with the age of onset of diabetes. The higher BMI at the onset of type 1 diabetes, as well as the observation that prediabetic children have a higher body weight and higher insulin resistance compared with their peers, may indicate a convergence of the phenotypes of type 1 and type 2 diabetes. Obesity and insulin resistance are predictors of persistent microalbuminuria in adolescents in Australia. However, lower BMI is a risk factor for microalbuminuria in the US Type 1 Diabetes Research Network registry [19,20].

Dyslipidemia

Redondo et al. in their study showed that children with type 1 diabetes and overweight were 1.4 times more likely to have dyslipidemia than children with type 1 diabetes who were normal weight. However, blood pressure values between these groups did not differ significantly [10,14]. Dyslipidemia is often detected in patients with type 1 diabetes. According to numerous clinical and experimental studies, serum cholesterol may be a driving mediator in the occurrence and progression of DN. The DCCT/EDIC

study showed that elevated total cholesterol and LDL cholesterol, as well as elevated glycerides, contribute to the development of microalbuminuria. Low levels of both cholesterol and triglycerides were independent predictors of regression of microalbuminuria in its short duration [7,8,21]. According to the results of a Swedish study, the risk of albuminuria increased at the following blood lipid levels: triglycerides above 1.0 mmol/l, total cholesterol above 5.0 mmol/l, LDL below 4.0 mmol/l and HDL below 1.0 mmol/l. Of the blood lipids, triglycerides had the strongest influence on the risk of albuminuria after HbA1c and diastolic blood pressure. Recently, the Oxford Regional Prospective Study found that 15.3% of patients had a total cholesterol level above 5.2 mmol/l, and 17.9% had a triglyceride level above 1.7 mmol/l. Similar trends were observed in the Nephropathy Family Study, where among 895 adolescents aged 10-16 years with type 1 diabetes, a significant proportion had persistent lipid abnormalities [4,14,21].

Microalbuminuria, urine albumin to creatinine ratio (UACR)

Microalbuminuria has been established as a marker of early and progressive diabetic nephropathy. DN is defined as a persistent UACR of more than 30 mg/g. Microalbuminuria-UACR 30-300 mg/g in at least 2 consecutive samples with a 3-month interval. In the presented study, 156 patients were still children or adolescents at the last assessment, with a mean follow-up of 7.1 years. 6.4% of them had microalbuminuria. Only 8% of patients with microalbuminuria had a decrease in GFR. The same prevalence of DN among children and adolescents from Australia, the USA and the UK is 4-9.7% [18,21]. This indicator among children and adolescents with type 1 diabetes in Poland is 22%. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes occurs from 36-64% according to statistical data. Most cases of decreased GFR are preceded by albuminuria, in a significant minority (24%) the decrease in GFR is observed in the complete absence of microalbuminuria, which is a difficult obstacle to determining albuminuria as the main predictor of DN. At the same time, a temporary decrease in albuminuria as a result of treatment indicates a

slowdown in the progression of renal pathology [17,22]. The higher the level of albuminuria, the faster the progression of renal dysfunction. This confirms that albuminuria is not only a marker, but also a factor that directly affects the course of the disease. Hyperfiltration (GFR 120-150 ml/min/1.73m²) is reported at a frequency of 25-40% in young people with diabetes, is considered a strong prognostic factor for further loss of GFR and progression of DN. Data on the relationship between hyperfiltration and albuminuria are ambiguous, further experimental studies are needed [17,18,22].

Smoking

Among adolescents with diabetes, smoking has been reported in 7-48% of cases. The rate of progression of nephropathy is 11%, 53%, and 33% lower in nonsmokers compared with smokers and patients who have quit smoking, respectively. In a large observational study of 943 patients, the rate of microalbuminuria was higher among smokers than nonsmokers, with 7.9 versus 2.2 cases per 100 person-years [22]. Furthermore, smoking exacerbated the negative effects of hyperglycemia, increasing the risks associated with inadequate glycemic control. Smoking is more common among children with borderline albuminuria and is associated with

an increased rate of urinary albumin excretion, independent of age or other factors. In addition, smokers with higher baseline GFR had a more pronounced decline compared to nonsmokers, indicating that smoking is an independent risk factor for worsening kidney function. All structural lesions in the kidneys of smokers showed more pronounced negative changes compared to the kidneys of nonsmokers [22,23].

Biomarkers that can be considered as predictors

There is a group of studies assessing the prognostic value of other early markers of kidney damage: NGAL, Cystatin C, b2-microglobulin, KIM-1, xanthine oxidase, TGF- β , uric acid, which in different age groups of patients with type 1 diabetes mellitus showed similar results. For example, a study from the University of Athens with 57 children, whose average age is 13.9 years and the average duration of diabetes is 5.4 years [23,24]. Serum NGAL showed a significant positive correlation with increased systolic blood pressure, even if the latter remained within the prehypertensive or normal range for children with diabetes, which, according to the conclusions of scientists, reflects the early asymptomatic stages of progression of diabetic nephropathy. Also indicative is a cohort

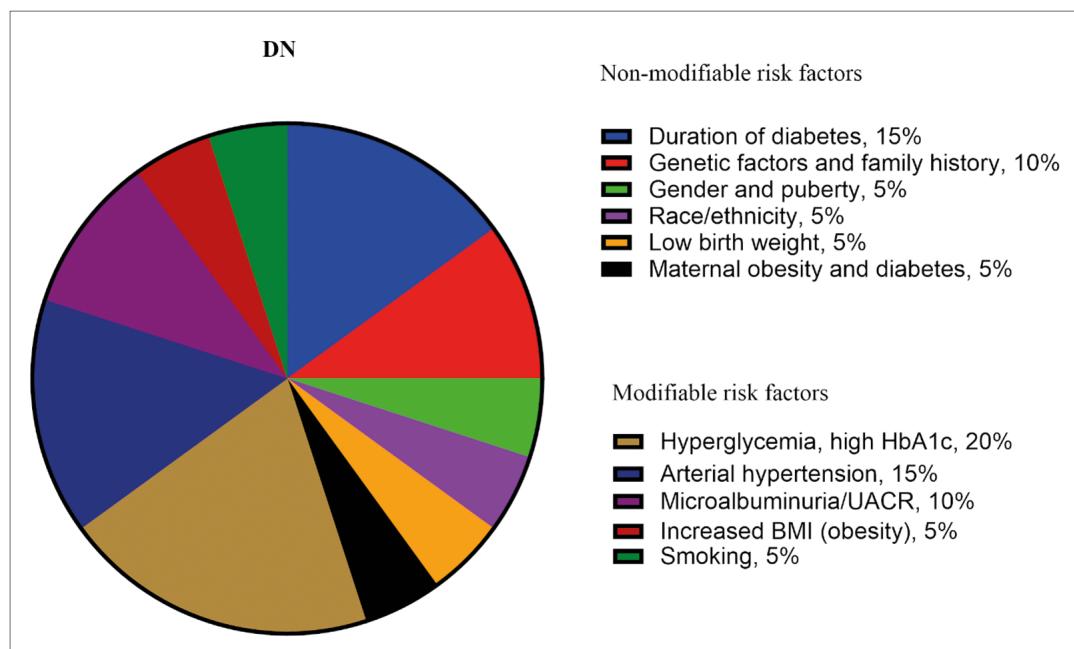


Figure 2. Approximate assessment of the degree of aggressiveness of the main risk factors for DN [5-8, 19-23].

study that included 277 patients with the debut of type 1 diabetes with a mean follow-up period of 18.1 years, in which DN was diagnosed. Uric acid was measured at baseline and again 3 years after the onset of diabetes, but before the onset of microalbuminuria. During the follow-up period, 23 patients developed macroalbuminuria. The study showed that early elevation of uric acid levels in patients with type 1 diabetes is an independent predictor of future DN [25,26].

Conclusions

1. Early assessment of the risk of diabetic nephropathy in children and adolescents with type 1 diabetes is key to determining the level of threat and optimizing disease control. Since DN can begin in the early stages of diabetes, this period is crucial for preventing further progression of the disease, and possibly the reverse development of microalbuminuria.
2. Two groups of risk factors for diabetic nephropathy have been identified in children with type 1 diabetes: stable and modifiable prognostic factors. Both a single factor and their combination can contribute to the destruction of renal tissue, which significantly increases the risk of complications. Regular monitoring and correction of modifiable risk factors in childhood can significantly reduce the

likelihood of developing severe complications in the future.

3. The algorithm for predicting and early detection of diabetic nephropathy is important for the practical activities of pediatricians, but it is not yet final. Further research into new possible risk factors is needed to improve early diagnosis methods and develop effective strategies for implementation in future screening programs.

Funding

This study received no external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in the presented work.

Consent to publication

All authors have read and approved the final version of the manuscript to publish this manuscript.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-0809-3286](#) (A, B, D) Ihor Kovalchuk

[0000-0001-6043-7325](#) (C, E, F) Ievgeniia Burlaka

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Samsu N. Diabetic nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8858995. doi:10.1155/2021/8858995
2. Muntean C, Starcea IM, Banescu C. Diabetic kidney disease in pediatric patients: A current review. *World J Diabetes.* 2022 Aug 15;13(8):587-599. doi:10.4239/wjd.v13.i8.587. PMID: 36159227; PMCID: PMC9412860.
3. Arungiri Gosai S, Khalid Qadree A, Singh A, Chavan M, Bolanle Idowu O. An overview of major clinical predictive factors and prognostic biomarkers of diabetic kidney disease in children and adolescents. *Clin Med Health Res J [Internet].* 2023 May 9 [cited 2025 Mar 6];3(3):392-408. Available from: <https://cmhrj.com/index.php/cmhrj/article/view/170>.
4. Hedlund E, Tojjar J, Lilja L, Larsson HE, Forsander G, Ludvigsson J, et al. Family history of diabetes and clinical characteristics in children at diagnosis of type 1 diabetes—A Swedish population-based study. *Diabetes Care.* 2024;47(11):2012–6. doi:10.2337/dc24-0534.
5. Qin Y, Zhang S, Shen X, Wang J, Zuo M, Cui X, et al. Evaluation of urinary biomarkers for prediction of diabetic kidney disease: A propensity score matching analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:2042018819891110. doi:10.1177/2042018819891110.
6. Kovacevic, S., Zdravkovic, V., Blagojevic, J., Djordjevic, S., Miolski, J., Gasic, V., Jelovac, M., Ugrin, M., Pavlovic, S., & Jesic, M. (2024). Association of variants in AGTR1, ACE, MTHFR genes with microalbuminuria and risk factors for the onset of diabetic nephropathy in adolescents with type 1 diabetes in the population of Serbia. *PloS one,* 19(10), e0312489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312489>

7. Gaballa MR, Farag YM. Predictors of diabetic nephropathy. *Cent Eur J Med.* 2013;8(3):287–96. doi:10.2478/s11536-012-0055-3.

8. Weerasooriya L, Howie AJ, Wakeman MP, Cavanagh S, Milford DV. Kidney biopsy findings in children with diabetes mellitus. *Pediatr Nephrol.* 2024;39:1865–73. doi:10.1007/s00467-023-06254-9.

9. Tommerdahl, K. L., Shapiro, A. L. B., Nehus, E. J., & Bjornstad, P. (2022). Early microvascular complications in type 1 and type 2 diabetes: recent developments and updates. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 37(1), 79–93. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05050-7>

10. Perais, J., Agarwal, R., Evans, J. R., Loveman, E., Colquitt, J. L., Owens, D., Hogg, R. E., Lawrenson, J. G., Takwoingi, Y., & Lois, N. (2023). Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2(2), CD013775. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013775.pub2>

11. Griffin TP, Islam MN, Wall D, Ferguson J, Griffin DG, Griffin MD, O’Shea PM. Plasma dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla-Protein (dp-ucMGP): Reference intervals in Caucasian adults and diabetic kidney disease biomarker potential. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-3.

12. Al-Zahrani, N., AlSwat, H. K., AlQarni, A. M., Alzahrani, S. S., Boubshait, L. A., Allassaf, L. A., & Alsalmam, Z. (2023). Prevalence and Risk Factors of Diabetic Nephropathy Among Saudi Type-1 Diabetic Patients in Taif City, Saudi Arabia. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 16, 3609–3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S432700>

13. Abdelghaffar S, Shora H, Abdelatty S, Elmougy F, El Sayed R, Abdelrahman H, et al. MicroRNAs and risk factors for diabetic nephropathy in Egyptian children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2485–94. doi:10.2147/DMSO.S247062.

14. Kleibert M, Zygmuncia P, Łakomska K, Mila K, Zgliczyński W, Mrozikiewicz-Rakowska B. Insight into the molecular mechanism of diabetic kidney disease and the role of metformin in its pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(17):13038. doi:10.3390/ijms241713038.

15. Rivetti, G., Hursh, B. E., Miraglia Del Giudice, E., & Marzuillo, P. (2023). Acute and chronic kidney complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, 38(5), 1449–1458. <https://doi.org/10.1007/s00467-022-05689-w>

16. Al-Rubeaan K, Nawaz SS, Youssef AM, Al Ghonaim M, Siddiqui K. IL-18, VCAM-1 and P-selectin as early biomarkers in normoalbuminuric Type 2 diabetes patients. *Biomarkers Med.* 2019;13(6):467–78.

17. Xu Q, Wang L, Sansgiry SS. A systematic literature review of predicting diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes using machine learning. *J Med Artif Intell.* 2020;3:6. doi:10.21037/jmai.2019.10.04.

18. Hussain S, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;161:108082. doi:10.1016/j.diabres.2020.108082.

19. Mutter, S., Parente, E. B., Januszewski, A. S., Simonsen, J. R., Harjutsalo, V., Groop, P. H., Jenkins, A. J., Thorn, L. M., & FinnDiane Study Group (2024). Insulin sensitivity estimates and their longitudinal association with coronary artery disease in type 1 diabetes. Does it matter?. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 152. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02234-x>

20. Chen, Z., Satake, E., Pezzolesi, M. G., Md Dom, Z. I., Stucki, D., Kobayashi, H., Syreeni, A., Johnson, A. T., Wu, X., Dahlström, E. H., King, J. B., Groop, P. H., Rich, S. S., Sandholm, N., Krolewski, A. S., & Natarajan, R. (2024). Integrated analysis of blood DNA methylation, genetic variants, circulating proteins, microRNAs, and kidney failure in type 1 diabetes. *Science translational medicine*, 16(748), eadj3385. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adj3385>

21. Riaz, A., Asghar, S., Shahid, S., Tanvir, H., Ejaz, M. H., & Akram, M. (2024). Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Risk Factors Influence on Microvascular Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, 16(3), e55478. <https://doi.org/10.7759/cureus.55478>

22. Morić BV, Šamija I, Sabolić LG, Stipančić G. Is there a characteristic pattern of ambulatory blood pressure profile in type 1 diabetic children and adolescents? *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2022 Dec;27(4):300-307. doi:10.6065/apem.2244022.011. Epub 2022 Oct 6. PMID: 36200311; PMCID: PMC9816465.

23. Syreeni, A., Dahlström, E. H., Smyth, L. J., Hill, C., Mutter, S., Gupta, Y., Harjutsalo, V., Chen, Z., Natarajan, R., Krolewski, A. S., Hirschhorn, J. N., Florez, J. C., GENIE consortium, Maxwell, A. P., Groop, P. H., McKnight, A. J., & Sandholm, N. (2024). Blood methylation biomarkers are associated with diabetic kidney disease progression in type 1 diabetes. *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2024.11.28.24318055. <https://doi.org/10.1101/2024.11.28.24318055>

24. Seppälä, M., Lukander, H., Wadén, J., Eriksson, M. I., Harjutsalo, V., Groop, P. H., Thorn, L. M., & FinnDiane Study Group (2024). Excessive occupational sitting increases risk of cardiovascular events among working individuals with type 1 diabetes in the prospective Finnish Diabetic Nephropathy Study. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 387. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02486-7>

25. Harjutsalo, V., Kallio, M., Forsblom, C., Groop, P. H., & FinnDiane Study Group (2023). The impact of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy on chronic limb threatening ischemia risk in individuals with type 1 diabetes: a nationwide, population study. *The Lancet regional health. Europe*, 28, 100594. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100594>

26. Kovalchuk I, Mityuryayeva I, Burlaka I. KIM-1 is a universal biomarker of kidney pathologies: True or false? *J Adv Pharm Educ Res*. 2024;14(4):23-7. doi:10.51847/jamPcM0vAP.

Діабетична нефропатія у дітей із цукровим діабетом 1 типу: клінічні та молекулярні тригери розвитку

Ігор Ковалчук, Євгенія Бурлака

Кафедра педіатрії №4, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,
Київ, Україна

Corresponding Author:

Ihor Kovalchuk

Email: ihor.ovalchuk@gmail.com

Анотація: діабетична нефропатія є одним із найсерйозніших мікросудинних ускладнень цукрового діабету 1 типу, яке може розпочатися в дитячому віці та суттєво впливати на подальший прогноз пацієнтів. Незважаючи на значний прогрес у діагностиці та лікуванні, частота цього ускладнення залишається високою, що зумовлює необхідність раннього виявлення та контролю факторів ризику. У представлена оглядова стаття проаналізовано дослідження, що використовували як педіатричні, так і дорослі реєстри для оцінки впливу різних факторів ризику на розвиток діабетичної нефропатії. Серед встановлених факторів ризику найзначущішим є тривалість діабету. Сімейний анамнез цукрового діабету 1 та 2 типу і діабетичної нефропатії значно підвищує ризик її розвитку: у братів і сестер таких пацієнтів він у три рази вищий, ніж у родичів діабетиків без нефропатії. Афроамериканці, азіати та корінні американці страждають від діабетичної нефропатії частіше, ніж представники європеоїдної раси та європейці. Генетична схильність, стать та пубертатний період визначають індивідуальну вразливість до ураження нирок та можуть впливати на швидкість їх прогресування. Серед модифікованих прогностичних факторів важливо виділити гіпертонію, підвищений індекс маси тіла, дисліпідемію та мікроальбумінурію. У рейтингу факторів ризику гіперглікемія вважається найсильнішим фактором. Наявність вже існуючого мікросудинного ускладнення може сприяти розвитку іншого ускладнення у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 типу; діабетична нефропатія; фактори ризику; гіперглікемія; мікроальбумінурія.



Copyright: © 2025 by the authors;

licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 616.24-002-085.33

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.131-136](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.131-136)

Received: March 03, 2025

Accepted: June 22, 2025

**Оцінка ефективності комплексу втручань
з адміністрування антимікробних препаратів
у педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією:
вплив на тривалість стаціонарного лікування**

Владислав Рафальський¹, Микола Хайтович²

¹ Аспірант, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Професор, д. мед. н., завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Vladyslav Rafalskyi

vladyslav.rafalskyi@gmail.com

+380631344819

Анотація: негоспітальна пневмонія залишається однією з провідних причин госпіталізації дітей у світі, зокрема в країнах з обмеженими ресурсами. Тривале перебування у стаціонарі створює не лише додаткове навантаження на систему охорони здоров'я, але й має негативний вплив на психологічний стан дитини та її родини, підвищує ризик виникнення госпітальних інфекцій, а також асоціюється з істотними економічними втратами для сімей. Оптимізація тривалості антибактеріального лікування за допомогою програм з адміністрування антимікробних препаратів дозволяє зменшити тривалість госпіталізації без шкоди для клінічного результату. Метою цього дослідження було оцінити ефективність комплексу втручань з адміністрування антимікробних препаратів, впроваджених у клінічну практику, у педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією. У досліджені проведено порівняльний аналіз історій хвороб дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні у 2023 році (до впровадження втручань) та у 2025 році (після впровадження втручань) у медичному закладі м. Києва. Загалом було проаналізовано 138 випадків (48 у 2023 році та 90 у 2025 році). Втручання передбачали розробку та затвердження стандартної операційної процедури (набору інструкцій, що допомагає стандартизувати процес задля зниження ймовірності помилки) з призначення антимікробних препаратів при негоспітальній пневмонії у дітей, проведення проспективного аудиту призначень і навчання медичного персоналу. Отримані дані статистично оброблено у програмі MedStat v.5.2 із використанням t-критерію Стьюдента для незалежних вибірок. У результаті впроваджених втручань середня тривалість госпіталізації достовірно зменшилась із $9,48 \pm 0,77$ днів до $6,8 \pm 0,34$ днів ($p < 0,001$). Зниження відзначено у дітей віком до 5 років (з $9,9 \pm 0,83$ до $6,23 \pm 0,59$ днів, $p < 0,001$), а у пацієнтів віком 5 років і старше відзначено тенденцію до зниження (з $8,78 \pm 1,57$ до $7,03 \pm 0,42$ днів, $p = 0,035$). Частка короткотривалих госпіталізацій (до 7 днів) зросла з 10,4% до 33,3% ($p = 0,003$), а тривалі госпіталізації понад 10 днів зменшилися з 35,4% до 2,2% ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про позитивний вплив впроваджених антимікробних втручань на тривалість стаціонарного лікування педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією. Дослідження підтверджує доцільність системного впровадження адміністрування антимікробних

препаратів у практику медичних закладів як клінічно ефективного та потенційно економічно обґрунтованого інструменту підвищення якості медичної допомоги.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, адміністрування антимікробних препаратів, тривалість госпіталізації, люди, дитина

Вступ

Негоспітальна пневмонія — це інфекційне запалення легень, яке виникає поза лікарнею та є основною причиною смерті серед дітей, людей похилого віку та осіб з ослабленим імунітетом. Захворюваність може сягати 14 випадків на 1000 населення, смертність становити 4 млн. на рік у всьому світі [1].

У США негоспітальна пневмонія щорічно стає причиною близько 1,4 мільйона звернень у відділення невідкладної допомоги, 740 000 госпіталізацій та 41 000 смертей [2].

Факторами ризику негоспітальної пневмонії у дітей є низька маса тіла при народженні, недоїдання, побутове забруднення повітря, інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), недостатнє грудне вигодовування, близьке розташування домогосподарств та неповна імунізація [3].

Негоспітальна пневмонія — це поширене захворювання, клінічна діагностика якого становить складність як для лікарів приватних клінік, так і для фахівців з державних лікарень [4].

Опубліковано результати рандомізованих контролюваних досліджень, які вказують на необхідність короткої тривалості антимікробної терапії негоспітальної пневмонії у дітей (приблизно 5 днів) [5-8], але незважаючи на існуючі рекомендації та докази на підтримку коротких курсів, багато лікувальних установ повідомляли про тривалий період лікування пневмонії у дітей [9].

Тривала госпіталізація дітей з негоспітальною пневмонією чинить негативний психолого-гічний та емоційний вплив як на самих пацієнтів, так і на їх сім'ї, а також створює значний економічний та соціальний тягар, особливо в країнах з обмеженими ресурсами [10].

Для оптимізації використання антибіотиків та покращення клінічних результатів у багатьох країнах світу впроваджуються програми з адміністрування антимікробних пре-

паратів. Одним з ключових учасників таких програм є клінічний фармацевт, який виконує проспективний аудит призначень, допомагає у розробці локальних протоколів лікування, здійснює де-ескалацію терапії та проводить освітні заходи для лікарів, що в результаті значно скорочує тривалість антибіотикотерапії та госпіталізації [11].

Існує кілька ефективних стратегій для зменшення споживання антибіотиків у країнах з низьким і середнім рівнем доходу. Однак, виражена неоднорідність обмежує висновки щодо найефективнішого підходу, особливо щодо клінічних результатів [12].

Впровадження програм адміністрування антимікробних препаратів стикається з численними бар'єрами та викликами. Так, систематичний огляд досліджень, проведений у країнах з низькими та середніми доходами показав, що недостатнє фінансування, обмежені можливості лабораторного тестування, нестача персоналу і слабка підтримка з боку керівництва значно затримують реалізацію таких ініціатив [13].

Мета

Метою цього дослідження було оцінити ефективність комплексу втручань з адміністрування антимікробних препаратів, впроваджених у клінічну практику, у педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією.

Матеріали та методи

У дослідженні проаналізовано медичну документацію педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією, які перебували на стаціонарному лікуванні у 2023 та 2025 роках.

До впровадження втручань з адміністрування антимікробних препаратів здійснено ретроспективний аналіз 48 історій хвороб дітей віком від 3 міс. до 17 років, які у 2023 р. були госпіталізовані у відділення педіатрії КМДКЛ №2 з діагнозом негоспітальна пневмонія.

Усім пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія, тривалість якої становила від 3 до 12 діб залежно від тяжкості захворювання. Серед пацієнтів переважали дівчата – 30 (62,5%). За віковими групами пацієнти розподілились таким чином: I група (діти віком < 5 років) – 30 пацієнтів, II група (діти віком 5 та більше років) – 18 пацієнтів.

Протягом 2023-2024 р. впроваджено втручання з адміністрування антимікробних препаратів, передбачені Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 1614 від 03 серпня 2021 року, а саме:

- розробка і затвердження стандартної операційної процедури з призначення антимікробних препаратів при позалікарняної пневмонії у дітей,
- проведення проспективного аудиту,
- навчання медичного персоналу [14].

Після впровадження втручань з адміністрування антимікробних препаратів здійснено аналіз 90 історій хвороб дітей віком від 7 міс. до 17 років, які у 2025 р. були госпіталізовані у відділення педіатрії КМДКЛ №2 з діагнозом негоспітальна пневмонія. Усім пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія, тривалість якої становила від 3 до 11 діб залежно від тяжкості захворювання. За віковими групами пацієнти розподілились таким чином: I група (діти віком < 5 років) – 26 пацієнтів, II група (діти віком 5 та більше років) – 64 пацієнти.

У програмі MedStat v.5.2. здійснено статистичну обробку отриманих даних щодо тривалості госпіталізації пацієнтів до та після впровадження втручань. Для оцінки статистичної значущості відмінностей було використано t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати

Згідно даних, наведених в табл. 1, середня тривалість госпіталізації у 2023 році становила $9,48 \pm 0,77$ днів, тоді як у 2025 році вона достовірно зменшилася до $6,8 \pm 0,34$ днів ($p < 0,001$).

Крім того, тривалість госпіталізацій зменшилась у вікових групах:

- < 5 років: з $9,9 \pm 0,83$ днів до $6,23 \pm 0,59$ днів до та після імплементації втручань відповідно ($p < 0,001$)
- > 5 років: з $8,78 \pm 1,57$ днів до $7,03 \pm 0,42$ до та після імплементації втручань відповідно ($p = 0,035$)

Тобто, тривалість госпіталізації достовірно знизилася у групі дітей до 5 років, а у більш старших дітей – мала тенденцію до зниження.

Аналіз даних, наведених в табл. 2, виявив, що після імплементації втручань з адміністрування антимікробних препаратів, пацієнти частіше госпіталізували на термін менше 7 днів (33,3% проти 10,4% у групі дітей до імплементації, $p = 0,003$), тоді як на термін більше 10 днів – рідше (2,2% проти 35,4% відповідно, $p < 0,001$). Статистично значущої

Таблиця 1. Тривалість госпіталізації у дітей різних вікових груп, днів

Вікова група	Тривалість госпіталізації, днів		p
	До імплементації втручань	Після імплементації втручань	
< 5 років	$9,9 \pm 0,83$ (n=30)	$6,23 \pm 0,59$ (n=26)	$< 0,001$
≥ 5 років	$8,78 \pm 1,57$ (n=18)	$7,03 \pm 0,42$ (n=64)	0,035
Загалом	$9,48 \pm 0,77$	$6,8 \pm 0,34$	$< 0,001$

Таблиця 2. Розподілення дітей залежно від тривалості госпіталізації до та після імплементації втручань з адміністрування антимікробних препаратів, абс. (%)

Тривалість госпіталізації	До імплементації втручань, абс. (%)	Після імплементації втручань, абс. (%)	p
До 7 днів	5 (10,4)	30 (33,3)	0,003
7-10 днів	26 (54,2)	58 (64,5)	0,24
Більше 10 днів	17 (35,4)	2 (2,2)	$< 0,001$

різниці у госпіталізації терміном на 7-10 днів між групами до та після імплементації втручені не виявлено ($p = 0,24$).

Обговорення

Результати проведеного дослідження свідчать про зменшення тривалості госпіталізації педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією після впровадження комплексу втручені з адміністрування антимікробних препаратів. Середня тривалість перебування в стаціонарі зменшилася з $9,48 \pm 0,77$ днів у 2023 році до $6,8 \pm 0,34$ днів у 2025 році ($p < 0,001$), що підтверджує ефективність впроваджених заходів.

Значущі зміни спостерігалися в обох вікових підгрупах, однак серед дітей віком до 5 років був більш вираженим (зниження з $9,9 \pm 0,83$ до $6,23 \pm 0,59$ днів; $p < 0,001$). У групі дітей віком ≥ 5 років також виявлено тенденцію до скорочення тривалості госпіталізації (з $8,78 \pm 1,57$ до $7,03 \pm 0,42$ днів; $p = 0,035$). Це свідчить про те, що втручені з адміністрування антимікробних препаратів є ефективними, хоча у молодшої вікової категорії вплив був більш вираженим. Аналіз розподілу пацієнтів за тривалістю госпіталізації показав значне зрушення в бік коротших строків лікування. Частка дітей, госпіталізованих менш ніж на 7 днів, зросла з 10,4% до 33,3% ($p = 0,003$), а частка тривалих госпіталізацій (> 10 днів) зменшилася з 35,4% до 2,2% ($p < 0,001$). Отримані результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень. Зокрема, у клінічному дослідженні за участі 540 педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією продемонстровано, що впровадження втручені з адміністрування антимікробних препаратів (включаючи стандартизацію емпіричної терапії, залучення клінічного фармацевта та зворотний зв'язок для лікарів) дозволило значно зменшити середню тривалість госпіталізації з $4,90 \pm 0,87$ днів до впровадження втручені до $1,92 \pm 0,09$ днів після впровадження втручені ($p = 0,005$) [9].

Це важливий показник, оскільки надмірна тривалість госпіталізації підвищує навантаження на систему охорони здоров'я. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу лікування дітей із негоспітальною пневмо-

нією пов'язане зі значним економічним тягарем для сімей та систем охорони здоров'я. За даними систематичного огляду, середня тривалість госпіталізації у таких країнах становила близько 5,8 днів, що асоціюється з прямыми медичними витратами, які складали від 26,6% до 115,8% місячного доходу сім'ї, а скорочення терміну госпіталізації сприяє мінімізації витрат [15].

Таким чином, дослідження не лише підтверджує ефективність антимікробних втручені, але й демонструє їхню потенційну користь з точки зору економіки охорони здоров'я.

Важливість нашого дослідження полягає у демонстрації практичної ефективності впровадження втручені з адміністрування антимікробних препаратів в умовах реальної клінічної практики. Результати підтверджують ефективність зусиль з впровадження стандартних операційних процедур для скорочення термінів госпіталізації без шкоди для пацієнтів.

На жаль, робота має певні обмеження. По-перше, дослідження виконано лише в одному лікувальному закладі. По-друге, не оцінювалися такі клінічні наслідки, як рецидив, частота повторних звернень, повторна госпіталізація, частота ускладнень, частота інфекцій, пов'язаними з наданням медичної допомоги, а також антибіотикорезистентність. По-третє, кількість пацієнтів у вибіркам за 2023 р. та за 2025 р. не була однаковою. Також можливо, що на результати частково вплинули інші фактори, наприклад, сезонність або паралельні реформи в системі охорони здоров'я.

Висновки

Проведене дослідження дозволило оцінити позитивний вплив комплексу втручені з адміністрування антимікробних препаратів (розробка стандартної операційної процедури, проспективний аудит та навчання лікарів) на тривалість госпіталізації педіатричних пацієнтів з негоспітальною пневмонією. Зменшення тривалості перебування у стаціонарі було більш вираженим для дітей пацієнтів віком до 5 років. Зросла частка короткотривалих госпіталізацій (до 7 днів) і суттєво зменшилася кількість тривалих (понад 10 днів). Отримані результати підкреслюють доціль-

ність подальшого впровадження адміністрування антимікробних препаратів у діяльність закладів охорони здоров'я, які надають допомогу дітям з негоспітальною пневмонією.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

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

Згода на публікацію

Права дітей не були порушені у ході проведення дослідження. Дотримано усіх пра-

вил та положень комітету етики наукових публікацій (COPE). Всі автори ознайомлені з текстом рукопису та надали згоду на його публікацію.

ORCID ID та внесок авторів:

[0009-0005-5835-4041](#) (B, C, D) Vladyslav Rafalskyi

[0000-0001-6412-3243](#) (A, E, F) Mykola Khaitovych

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, Stephens JM, Bencina G. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023;22(1):876-884. doi: 10.1080/14760584.2023.2261785.
2. Vaughn VM, Dickson RP, Horowitz JK, Flanders SA. Community-acquired pneumonia: a review. *JAMA*. 2024;332(15):1282-1295. doi: 10.1001/jama.2024.14796.
3. Fonseca Lima EJ, Mello MJ, Albuquerque MF, Lopes MI, Serra GH, Lima DE et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in children under five years of age in the post-pneumococcal conjugate vaccine era in Brazil: a case control study. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):157. doi: 10.1186/s12887-016-0695-6.
4. Meyer Sauteur PM. Childhood community-acquired pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2024;183(3):1129-1136. doi: 10.1007/s00431-023-05366-6.
5. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, Carciomaru R, Vanniyasingam T, Crawford T et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: The SAFER randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(5):475-482. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.
6. Bielicki JA, Stöhr W, Barratt S, Dunn D, Naufal N, Roland D et al. Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia: the CAP-IT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326(17):1713-1724. doi: 10.1001/jama.2021.17843.
7. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG et al. Short vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children: the SCOUT-CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2022;176(3):253-261. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.5547
8. McCallum GB, Fong SM, Grimwood K, Nathan AM, Byrnes CA, Ooi MH et al. Extended versus standard antibiotic course duration in children <5 years of age hospitalized with community-acquired pneumonia in high-risk settings: four-week outcomes of a multicenter, double-blind, parallel, superiority randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(7):549-555. doi: 10.1097/INF.0000000000003558.
9. Puzz L, Plauche EA, Cretella DA, Harrison VA, Wingler MJB. Evaluation of a pediatric community-acquired pneumonia antimicrobial stewardship intervention at an academic medical center. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(4):780. doi: 10.3390/antibiotics12040780.
10. Dinku H, Amare D, Mulatu S, Abate MD. Predictors of prolonged hospitalization among children aged 2–59 months with severe community-acquired pneumonia in public hospitals of Benishangul-Gumuz region, Ethiopia: a multicenter retrospective follow-up study. *Front Pediatr*. 2023;11:1189155. doi: 10.3389/fped.2023.1189155
11. Dighriri IM, Alnomci BA, Aljahdali MM, Althagafi HS, Almatrafi RM, Altwairqi WG et al. The role of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs (ASPs): a systematic review. *Cureus*. 2023;15(12):e50151. doi: 10.7759/cureus.50151.
12. Abo YN, Freyne B, Kululanga D, Bryant PA. The impact of antimicrobial stewardship in children in low- and middle-income countries: a systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(3S):S10-S17. doi: 10.1097/INF.0000000000003317.
13. Harun MGD, Sumon SA, Hasan I, Akther FM, Islam MS, Anwar MMU. Barriers, facilitators, perceptions and impact of interventions in implementing antimicrobial stewardship programs in hospitals of low-middle and middle countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):8. doi: 10.1186/s13756-024-01369-6.

14. Instructions on the implementation of antimicrobial drug administration in healthcare facilities providing medical care in inpatient settings. On the organization of infection prevention and infection control in healthcare facilities and institutions/institutions providing social services/social protection of the population. 2021; Section 7, article 3.

15. Zhang S, Sammon PM, King I, Andrade AL, Toscano CM, Araujo SN et al. Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis. *J Glob Health*. 2016;6(1):010408. doi: 10.7189/jogh.06.010408.

Evaluation of the effectiveness of antimicrobial stewardship interventions in paediatric patients with community-acquired pneumonia: impact on the length of hospital stay

Vladyslav Rafalskyi¹, Mykola Khaitovych²

¹ Postgraduate Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Vladyslav Rafalskyi

vladyslav.rafalskyi@gmail.com

+380631344819

Abstract: community-acquired pneumonia remains one of the leading causes of paediatric hospitalization worldwide, especially in resource-limited settings. Prolonged hospital stay imposes an additional burden on the healthcare system, negatively affects the psychological wellbeing of both the child and their family, increases the risk of hospital-acquired infections, and is associated with significant financial losses for households. Optimizing the duration of antibacterial therapy through antimicrobial stewardship programs enables the reduction of hospitalization length without compromising clinical outcomes. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a set of antimicrobial stewardship interventions implemented in clinical practice in paediatric patients with community-acquired pneumonia. A comparative analysis of medical records of children hospitalized in 2023 (before the interventions) and in 2025 (after the interventions) at a medical facility in Kyiv was conducted. A total of 138 cases were analysed (48 in 2023 and 90 in 2025). The interventions included the development and approval of a standard operating procedure (a set of instructions that helps standardise a process to reduce the likelihood of error) for prescribing antimicrobials for paediatric community-acquired pneumonia, prospective audit of prescriptions, and healthcare staff training. The data were statistically processed using MedStat v.5.2 software with Student's t-test for independent samples. Following the interventions, the average hospital stay significantly decreased from 9.48 ± 0.77 days to 6.8 ± 0.34 days ($p < 0.001$). A reduction was observed in children under 5 years of age (from 9.9 ± 0.83 to 6.23 ± 0.59 days, $p < 0.001$), and a downward trend was noted in patients 5 years of age and older (from 8.78 ± 1.57 to 7.03 ± 0.42 days, $p = 0.035$). The proportion of short-term hospitalizations (up to 7 days) increased from 10.4% to 33.3% ($p = 0.003$), while prolonged stays over 10 days decreased from 35.4% to 2.2% ($p < 0.001$). The results demonstrate a positive impact of implemented antimicrobial interventions on the duration of hospitalization in paediatric patients with community-acquired pneumonia. The study supports the rationale for systematic integration of antimicrobial stewardship practices in healthcare facilities as an effective clinical and potentially cost-efficient approach to improving the quality of care.

Keywords: [Community-Acquired Pneumonia](#); [Antimicrobial Stewardship](#); [Length of Stay](#); [Humans](#); [Child](#).



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 618.2-089.888.11-053.31:616-036.88
[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.137-143](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.137-143)

Received: March 21, 2025

Accepted: June 13, 2025

Late preterm infants: modern trends and challenges

Alice Srivastava¹, Tetiana Shevtsova²

¹ Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Associate Professor, Candidate of medical science, Pediatric Department № 2,
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Alice Srivastava

E-mail: srivastavaalice78@gmail.com

Abstract: late preterm infants, born between 34 ^{0/7} and 36 ^{6/7} weeks of gestation, constitute a significant subgroup of preterm infants, accounting for nearly 75% of all preterm births. Although late preterm infants are often perceived as physiologically closer to term infants, they are at increased risk of morbidity and mortality due to developmental and structural immaturity. Recent studies suggest that preterm infants are at high risk of impaired postnatal adjustment and are prone to complications affecting multiple organ systems, including respiratory disease, feeding difficulties, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, temperature instability, sepsis, nervous system damage, and neurodevelopmental delay. Late preterm infants are more likely to have neurodevelopmental impairment compared to term infants, with potential long-term consequences extending into later life, such as cognitive delay, language delay, higher risk of cerebral palsy and attention deficit hyperactivity disorder, autism. The incidence of late preterm birth is increasing worldwide, resulting in increased healthcare costs and resource utilization. The aim of this article is to present a literature review of current trends, challenges, and advances in the care of preterm infants, focusing on their unique comorbidities, developmental risks, and to demonstrate that these preterm infants are at increased risk of maladjustment, morbidity, and mortality during and after the neonatal period compared to term infants. A systematic search of scientific publications in various databases was conducted to identify modern approaches to the management of late preterm infants. The information obtained was systematized and integrated to identify the main risks of maladjustment and features of further development in this group of infants. Early diagnosis, observation and treatment of pregnant women with chronic diseases and pathologies during pregnancy and childbirth, timely detection of high-risk pregnancies, effective antenatal diagnostics and high-quality neonatal care are the main directions of modern perinatology that can improve the prognosis of "late preterm" newborns. A comprehensive approach, including minimizing unnecessary late preterm births, careful assessment, optimized treatment, parental education and follow-up care, is essential for improving outcomes and reducing long-term risks. This review highlights the importance of evidence-based prevention and treatment strategies, while calling for further research to improve outcomes in this vulnerable group of infants.

Key words: [Morbidity](#); [Newborn](#); [Premature Birth](#); [Prognostic Factors](#); [Early Diagnosis](#).

Introduction

Preterm birth, defined as birth before 37 completed weeks of gestation, is a major global health problem and a leading cause of neonatal mortality.

Although the risks associated with extremely preterm infants are well documented, attention is now increasingly shifting to late preterm infants (LPI). LPI are those born between $34\frac{0}{7}$ and $36\frac{6}{7}$ weeks of gestation and account for a significant proportion of these preterm births. LPI account for almost 75% of all preterm births.

Late preterm infants are physiologically less mature and have limited compensatory responses to the extrauterine environment compared with full-term infants. Although late preterm infants are the largest subgroup of preterm infants, research on this group is scarce. These infants are considered to be un- or minimally cared for. However, late preterm infants have a 2 – to 3-fold increased risk of complications such as hypothermia, hypoglycemia, respiratory distress, poor feeding, jaundice, sepsis, and rehospitalization after initial discharge [1,2].

The increasing incidence of LPI highlights the need for improved data collection, standardized definitions, and targeted medical interventions to address the unique challenges faced by this vulnerable population [3].

In this literature review, we review various aspects of late preterm infants, such as etiology, immediate, and long-term outcomes. This population has attracted increased attention over the past decade, prompting an increase in clinical research and the development of targeted policies and recommendations to optimize care and outcomes for these vulnerable infants [4,5].

Aim

The aim of this article is to present a literature review of current trends, challenges, and advances in the care of late preterm infants, focusing on their unique comorbidities, developmental risks, and to demonstrate that these preterm infants are at increased risk of maladaptive adaptation, morbidity, and mortality during and after the neonatal period compared with term infants.

Materials and Methods

A systematic search of scientific publications for 2020-2024 was conducted in various

databases to identify modern approaches to the management of late preterm infants. The information obtained was systematized and integrated to identify the main risks of adaptation and further development in this group of infants.

Review and discussion

The etiology of late preterm birth is multifactorial and includes a range of medical, obstetric, and lifestyle factors. Approximately 50–75% of late preterm births are the result of spontaneous preterm labor or spontaneous rupture of membranes [1].

Medical and obstetric factors leading to late preterm birth include:

- Having a history of a previous preterm birth significantly increases the risk of subsequent late preterm birth.
- Carrying twins or higher multiples increases the likelihood of preterm birth, including late preterm birth.
- Infections, particularly those affecting the amniotic fluid and lower genital tract.
- Maternal conditions such as hypertension, diabetes, and thyroid disease.
- Structural abnormalities of the uterus, placenta, or fetus can lead to preterm birth.
- Smoking and drug use.
- Physical trauma.
- Stress
- Air pollution.
- Certain medications, including NSAIDs and some antibiotics, may increase the risk of preterm birth.
- Maternal older age [6].

Some preterm births have medical indications due to maternal or fetal health problems. For example, a study of 2693 late preterm births found that 32.3% were iatrogenic and 56.7% were due to neonatal indications [7].

Late preterm infants have a higher mortality rate than term infants, but lower than very preterm infants. Recent studies have identified an increased risk of mortality among LPI during and after the neonatal period. A systematic review that included studies from 2003 to 2010 involving more than 2.2 million LPI and 25.5 million term infants found that LPI have a significantly higher risk of death in the first 28 days of life. This increased risk persists through the first

year of life. Although LPI are often perceived as physiologically closer to term infants, they still have an increased risk of morbidity due to developmental immaturity and structure [8].

Short-Term Clinical Outcomes

LPI are particularly vulnerable to respiratory problems, including respiratory distress syndrome (RDS), transient tachypnea of the newborn (TTN), apnea, bradycardia, and other pulmonary complications. The incidence of these respiratory problems is significantly higher in LPI compared to term infants [3]. RDS affects 5.2–6.4% of LPIs, with its severity decreasing with increasing gestational age. Surfactant therapy is required for a small percentage of LPI, and mechanical ventilation is often necessary for patients with more severe respiratory disease. TTN, characterized by delayed alveolar fluid clearance, affects 3.9%–9.9% of LPI, with a marked decrease in incidence with antenatal steroid use. Apneic and hypoxic episodes are common in LPI, occur at a higher rate than in term infants, and may result in prolonged hospital stays. In addition, LPI face long-term respiratory risks, including increased risk of wheezing, pneumonia, and bronchiolitis. LPI are at increased risk of developing hyperbilirubinemia due to a combination of factors such as short red blood cell lifespan, immature liver function, and poor nutrition. Studies show that more than half of LPI require phototherapy for jaundice, and this condition is one of the leading causes of readmission after discharge. The risk of bilirubin-induced neurological damage, including cardiac jaundice, is higher in LPI, even when bilirubin levels are below therapeutic thresholds. Early intervention and close monitoring are important to prevent serious consequences such as long-term hearing loss. Feeding difficulties are common in LPI due to immaturity of oral motor skills, coordination and bowel motility, and poor postural control during breastfeeding. LPI also have higher energy requirements and are at risk of stunted growth and dehydration. These feeding problems contribute significantly to readmission, with the risk of feeding complications for LPI being six times higher than for full-term infants. Early intervention and support to optimize feeding practices are critical to improve outcomes and prevent further morbidity [9]. LPI are at

increased risk of developing hypoglycemia due to low glycogen stores, immaturity of enzymes involved in glucose release, poor feeding and inadequate nutrient intake, cold stress, infection, and underlying respiratory problems. The physiological postnatal decline in blood glucose concentrations is more pronounced in LPI compared to term infants, and the lack of fully developed compensatory mechanisms further increases the risk of hypoglycemia. Numerous studies have consistently highlighted the higher incidence of hypoglycemia in LPI. The overall incidence of hypoglycemia in LPIs has ranged from 8.7% to 50% across studies and analysis also confirmed that LPIs have a significantly higher risk of hypoglycemia compared to full-term infants [10].

LPI are at increased risk of temperature instability and cold stress due to:

- Large surface area relative to body mass, which contributes to increased heat loss.
- LPI have less brown and white fat, which are necessary for insulation and heat retention. Research suggests that a significant number of LPI experience temperature instability during initial hospitalization. Wang et al. found that 10% of newborns developed hypothermia, while other studies reported that more than half of LPI were diagnosed with hypothermia during hospitalization [8]. Hypothermia is one of the leading causes of prolonged hospital stays for LPI. Recent findings highlight the importance of early detection and proactive thermal management. Strategies such as plastic wrap and bags have been shown to significantly reduce the incidence of hypothermia in LPI.

Late preterm infants are at increased risk of sepsis and infection due to several factors, including:

- immature innate immunity: the immune system of LPI is not fully developed, making them more susceptible to infections;
- poor immunological response: LPI have a weaker immune response compared to full-term infants, which hinders their ability to fight infections;
- internal infection: conditions such as chorioamnionitis during pregnancy increase the likelihood of LPI infections;

– invasive procedures: procedures such as catheterization or intubation also increase the risk of infection.

A large observational cohort study conducted by the Pedrixx medical group found that the combined incidence of early – and late-onset sepsis was 4.42 and 6.30 episodes per 1000 hospitalizations, respectively. Gram-positive organisms were the primary cause of early – and late-onset sepsis in LPI. LPI are five times more likely to have culture-positive infections than term infants [11].

LPIs experience lower incidences of severe IVH or PVL compared to very preterm or extremely preterm infants, but their risks remain elevated relative to term neonates. Due to the absence of universal screening guidelines for neuroimaging in LPIs, the reported rates of IVH and PVL vary widely. While severe cystic PVL is rare in LPIs, subtle forms may occur, often linked to maternal chorioamnionitis, cardiovascular instability, or hypoxic-ischemic events [12].

Long-Term Neurodevelopmental Outcomes

The period between 34 and 40 weeks of gestation represents a critical phase for brain development. At 34 weeks, the cortical volume is approximately half, and the brain weight is about 65% of that of a term neonate. Neuronal proliferation, synaptogenesis, and myelination occur at a rapid pace during this time, rendering the brain highly susceptible to injury. This vulnerability is amplified by hypoxic events, nutritional deficits, and maternal infections or inflammation [3]. Studies using advanced imaging have revealed widespread white matter microstructural alterations in LPI at term-equivalent age, indicative of delayed or disrupted brain development. Such disruptions may underlie the observed developmental challenges in this population. Epidemiological studies have consistently shown that LPI are at an elevated risk for long-term neurodevelopmental delays compared to term infants. While many of these studies are retrospective and include moderate preterm infants (32–34 weeks gestation), their findings highlight the significant neurodevelopmental challenges faced by LPI. Variations in assessment tools, ages of evaluation,

and study designs – often conducted two decades ago—limit direct comparisons. However, the consensus is clear: LPI have increased risks for motor, cognitive, and behavioral delays compared to term neonates [13,14].

LPI are at an increased risk for cognitive delays, as highlighted by multiple studies. Research has reported higher rates of developmental delay in LPIs compared to term infants, with adjusted odds showing a significant association. Lower scores for both the Mental Developmental Index and Psychomotor Developmental Index have been observed in LPIs during early childhood. In addition, a greater proportion of LPI have been found to exhibit significant delays in development. These cognitive delays appear to persist into childhood, with LPI being more likely than term controls to have full-scale and performance IQ scores below the threshold for borderline intellectual functioning. These findings were noted to be independent of socioeconomic status and maternal IQ. However, some studies have not consistently found significant differences in cognitive outcomes between LPIs and term infants. This variability underscores the need for further research to understand the contributing factors and to identify strategies for early intervention to support cognitive development in LPI [10].

The risk of speech and language delays in LPI has been highlighted in several studies. Thus, LPIs were more likely to experience speech and language delays at 18 and 36 months compared to term infants. A retrospective cohort study by Rabie et al. observed that LPI had an increased risk of developmental speech and language disorders compared to term infants, with an adjusted hazard ratio of 1.36. Conversely, utilizing the Peabody Picture Vocabulary Test for children aged 4 to 5 years, reported no statistically significant difference in receptive vocabulary delays between LPI and term infants, with rates of 13.1% and 12.7%, respectively. These findings indicate variability in outcomes, suggesting the need for further research and tailored interventions [15,16].

LPI are at a higher risk for cerebral palsy (CP) compared to term infants, despite lower rates of severe IVH and PVL during the neonatal period. Key predictive factors for CP in LPIs included

birth resuscitation, antibiotic treatment during the initial hospitalization, a 1-minute Apgar score below 7, and the presence of intracranial hemorrhage. LPI were more than three times as likely to be diagnosed with CP by the age of five when compared to term infants. These findings emphasize the need for close monitoring and early intervention in this vulnerable population [17].

LPI often face challenges in school performance and readiness, as reported by several studies. By the end of the first year of school, 59% of LPIs had not reached a good level of overall achievement compared to 51% of full-term children. By the third year, LPIs were found to have a 36% increased risk of poor academic performance. LPIs were also found to have a 30% higher likelihood of requiring special education services and demonstrated lower math and English scores on standardized tests. Similarly, LPI were reported to have lower reading scores in kindergarten and first grade, with the risk for poor reading and math scores persisting into later grades. Teacher evaluations from kindergarten to fifth grade consistently rated LPIs below average in math and reading, and participation in special education programs was higher among LPIs. Additional research highlighted that LPIs were at a 19% higher risk of suspension in kindergarten and showed a 10–13% increased risk of disabilities in prekindergarten at 3 and 4 years of age. These findings underscore the long-term educational vulnerabilities of LPI and the need for targeted support to improve outcomes [18].

LPI have been found to have a higher risk of developing symptoms of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). A large-scale Swedish National Registry study found a gradual increase in the likelihood of ADHD medication use in childhood and adolescence, correlating with increasing immaturity at birth. Limited studies have reported the prevalence of autism spectrum disorder (ASD) in LPI. In a recent cohort study conducted researchers found that 14.5% of LPI scored above the clinical threshold for ASD on the Modified Autism Checklist for Early Childhood, compared with 9.3% in full-term infants. The positive failure rate for autism was higher in late preterm infants (2.4%) compared to term infants (0.5%) at follow-up assessments, suggesting an

increased risk of ASD in this group. Although more research is needed, these findings highlight the importance of early screening for autism in late preterm infants [19,20].

LPI have higher rates of readmission compared to term infants, especially those born between 34–36 weeks. Studies in different regions consistently indicate jaundice as a major cause of readmission, with respiratory and gastrointestinal problems being more common after the neonatal period [3,7]. Management of LPI involves a multidisciplinary team that ensures clinical stability, adequate feeding, temperature control, and safe use of a car seat before discharge. High-risk LPI require referral to clinics for further neurodevelopmental monitoring for further management.

Significant progress has been made in reducing LPI through strategies such as smoking prevention, 17-hydroxyprogesterone administration, cerclage for short cervix, and prudent use of fertility treatments. Preventing unplanned births, improving prenatal care, and promoting increased spacing of pregnancies are also key. Interventions such as betamethasone for at-risk women may reduce respiratory complications of LPI. These interventions may improve both short-term and long-term outcomes for infants. Future research on LPI should focus on prospective studies to better understand its incidence and long-term outcomes [1,3].

Conclusions

Late preterm infants are at high risk of postnatal maladjustment and are prone to complications affecting multiple organ systems, including respiratory disease, feeding difficulties, hypoglycemia, hyperbilirubinemia, temperature instability, sepsis, and neurodevelopmental delay.

Therefore, late preterm infants are a high-risk group and require special attention during their hospital stay, including delayed discharge and follow-up pediatric follow-up very soon after discharge.

A comprehensive approach that includes minimizing late preterm birth, thorough clinical and laboratory assessment, optimized care pathways, parent education, and follow-up care is essential to reduce short – and long-term risks in this group of infants.

Financing

The investigation of this clinical case did not receive any specific grants from financial institutions in the public, commercial, or non-profit sectors.

Conflicts of Interest

There were no conflicts of interest during the conduct of the study.

ORCID ID and autors contribution

(A, B, C, D) Alice Shrivastava

[0000-0003-1884-5987](https://orcid.org/0000-0003-1884-5987) (A, C, E, F) Tetiana Shevtsova

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article

REFERENCES

1. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweeh J. Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020; 25;7(1):36–44. doi: 10.1016/j.ijpam.2020.02.006
2. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal Morbidity in Infants Born Late Preterm at 35-36 Weeks of Gestation. *J Pediatr.* 2021;233:43-50.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2021.02.066 pmid:33662344
3. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaii SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2717-2730. doi: 10.1080/14767058.2019.1670796.
4. Khan KA, Petrou S, Dritsaki M, Johnson SJ, Manktelow B, Draper ES, et al. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: A prospective population-based study. *BJOG.* 2015;122(11):1495-505. doi:10.1111/1471-0528.13515
5. Lockyear C, Coe K, Greenberg R, Clark R, Aleem S. Trends in morbidities of late preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2023;43(11):1379-1384. doi: 10.1038/s41372-023-01705-5.
6. Andrés MA, Fernández LS, Hernández MI, Velillas JJ. Follow-up study of late premature infants in a primary care centre; what is the reality of this population? *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(1):49-51. doi: 10.1016/j.anpede.2020.05.014.
7. Baig R, Mutukulla R, Polanki R, Kalyani S. Morbidity and mortality pattern of late preterm neonates admitted in a tertiary care centtre. *J Acad Med Pharm.* 2022; 4 (4); 172-180. doi: 10.47009/jamp.2022.4.4.35
8. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.* 2022;149(4):114-115. doi: 10.1542/peds.2022-057890
9. Shah PE, Poehlmann J, Heidi M, Weeks H, Spinelli M, Richards B. Developmental trajectories of late preterm infants and predictors of academic performance. *Pediatr Res.* 2024;95(3):684-691. doi: 10.1038/s41390-023-027562.
10. Martínez-Nadal S, Bosch L. Cognitive and Learning Outcomes in Late Preterm Infants at School Age: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021, 18(1), 74. doi:10.3390/ijerph18010074
11. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. Neurodevelopmental outcomes following neonatal late-onset sepsis and blood culture-negative conditions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(5):467–473. doi: 10.1136/archdischild-2020-320664.
12. Tsao PC. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *J Korean Neurosurg Soc.* 2023;66(3):228-238. doi:10.3340/jkns.2022.0288.
13. Shapiro-Mendoza CK, Palusci VJ, Hoffman B, Batra E, Yester M, Corey TS, Sens MA. Half Century Since SIDS: A Reappraisal of Terminology. *Pediatrics.* 2021;148(3):e2021053746. doi: 10.1542/peds.2021-053746.
14. Ylijoki M, Sentenac M, Pape B, Zeitlin J, Lehtonen L. The aetiology of preterm birth and risks of cerebral palsy and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2024; 113(4):643-653. doi:10.1111/apa.17118.
15. Rabie NZ, Bird TM, Magann EF, Hall RW, McKelvey SS. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. *J Perinatol* 2015;35(8):660–664.doi: 10.1038/jp.2015.28.
16. Suttori C, Guarini A., Zuccarini M, Aceti A, Corvaglia L, Sansavini A. Speech and language skills of low-risk preterm and full-term late talkers: The role of child factors and parent input. *Int. J. Environ. Res. Public Health.*2020;17:7684. doi: 10.3390/ijerph17207684.
17. Chen R, Sjölander A, Johansson S, et al. Impact of gestational age on risk of cerebral palsy: unravelling the role of neonatal morbidity. *J Epidemiol.* 2022;50:1852-63. doi:10.1093/ije/dyab131 pmid:34999876
18. Martínez-Nadal S, Bosch L Cognitive and Learning Outcomes in Late Preterm Infants at School Age: A Systematic Review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18(1), 74. doi:10.3390/ijerph18010074
19. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or Early Term Birth and Risk of Autism. *Pediatrics.* 2021;148:e2020032300. doi:10.1542/peds.2020-032300 pmid:34380775
20. Persson M, Opdahl S, Risnes K, et al. Gestational age and the risk of autism spectrum disorder in Sweden, Finland, and Norway: A cohort study. *Plos Med.* 2020;17:e1003207. doi: 10.1371/journal.pmed.1003207.

Пізні передчасно народжені діти: сучасні тенденції та виклики

Еліс Срівастава¹, Тетяна Шевцова²

¹ Студентка Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

² Доцент, к.мед.н., кафедра педіатрії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Alice Srivastava

E-mail: srivastavaalice78@gmail.com

Анотація: пізні недоношені діти, народжені між 34 ^{0/7} і 36 ^{6/7} тижнями вагітності, становлять значну підгрупу недонощених дітей, на них припадає близько 75% усіх новонароджених від передчасних пологів. Хоча пізні недоношені діти нерідко сприймаються як фізіологічно близькі до донощених дітей, але вони мають підвищений ризик захворюваності та смертності через незрілість розвитку та структуру. Останні дослідження свідчать про те, що недоношені немовлята мають високий ризик порушення післяпологової адаптації та схильні до ускладнень, що впливають на численні системи органів, включаючи респіраторні захворювання, труднощі з годуванням, гіпоглікемію, гіперблірубінемію, нестабільність температури, сепсис, пошкодження нервової системи та затримку нервового розвитку. Пізні недоношені немовлята мають більшу ймовірність порушення нейророзвитку порівняно з донощеними немовлятами з потенційними віддаленими наслідками, які поширюються на подальше життя, включаючи когнітивну затримку, відставання в мовному розвитку, вищий ризик розвитку церебрального паралічу та синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, аутизму. Захворюваність на пізні передчасні пологи зростає в усьому світі, що призводить до збільшення витрат на охорону здоров'я та використання ресурсів. Метою цієї статті є представити огляд літератури про сучасні тенденції, проблеми та досягнення у догляді за пізними недонощеними немовлятами, зосередивши увагу на їхніх унікальних супутніх захворюваннях, ризиках розвитку, а також продемонструвати, що ці недоношені немовлята мають підвищений ризик дезадаптації, захворюваності та смертності під час і після періоду новонародженості порівняно з донощеними немовлятами. Проведено системний пошук наукових публікацій у різних базах даних з метою виявлення сучасних підходів до ведення пізніх недонощених дітей. Отриману інформацію було систематизовано та інтегровано з метою виявлення основних ризиків дезадаптації та особливостей подальшого розвитку у цієї групи немовлят. Рання діагностика, спостереження та лікування вагітних із хронічними захворюваннями та патологіями під час вагітності та пологів, своєчасне виявлення вагітності високого ризику, ефективна антенатальна діагностика та якісний неонатальний догляд є основними напрямками сучасної перинатології, які можуть покращити прогноз «пізніх недонощених» новонароджених. Комплексний підхід, включаючи мінімізацію пізніх передчасних пологів, ретельну оцінку, оптимізоване лікування, освіту батьків і подальший догляд, мають важливе значення для покращення результатів і зниження довгострокових ризиків. Цей огляд підкреслює важливість стратегій профілактики та лікування, заснованих на фактичних даних, водночас закликаючи до подальших досліджень для покращення результатів у цій вразливій групі немовлят.

Ключові слова: захворюваність, новонароджений, передчасні пологи, прогностичні фактори.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

PHARMACY, INDUSTRIAL PHARMACY /
ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

UDC 581.13:582.7(477)

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.144-154](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.144-154)

Received: June 03, 2025

Accepted: September 12, 2025

Diagnostic characteristics of fruits of some species of the Apiaceae family used in pharmacy: a comparative analysis

**Dobrovolska Yulia¹, Karpuk Uliana¹, Makhynia Larysa¹, Dvirna Tetiana^{1,3},
Minarchenko Valentina¹, Cholak Irina¹, Kovalska Nadiya^{1,2}, Pidchenko Vitaliy¹**

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv. Ukraine

² University of Opole, Opole, Poland

³ M.G. Kholodny Institute of Botany NASU

Corresponding Author:

Yulia Dobrovolska

E-mail: uliadobrovolska13@gmail.com

Abstract: the wide use of plants of the Apiaceae family is accompanied by difficulties in identification, since their fruits have similar morphological characteristics. During the analysis, it became clear that there is a lack of detailed descriptions and accessible information about this family. The fruits characteristic of the Apiaceae family are often similar to each other within different species, which can complicate the identification of medicinal plant materials. Macroscopic characteristics remain an important element in establishing the authenticity of medicinal plant raw materials. That is why a detailed morphological description of the fruits of the Apiaceae family is necessary for their correct use in pharmacy and medicine. Within the framework of the study, a comprehensive analysis of the morphological characteristics of the fruits of representatives of the Apiaceae family was carried out, which is of great importance for their identification and standardization in pharmaceutical practice. A comprehensive analysis of scientific literature, the educational and professional program in specialty 226 "Pharmacy, Industrial Pharmacy," integrated licensing exam programs (EDKI-1, KROK-2), and the methodological literature of Warsaw Medical University (WMU) to structure the data about the macroscopic features description of fruits of the Apiaceae family (Umbelliferae) representatives.

A theoretical justification for the need for a unified approach to describing the fruits of this family has been provided. It has been established that the standardization of medicinal plant raw materials is a crucial stage in the production of medicinal products, as it involves the accurate identification and quality control of the raw materials. A review of the literature revealed discrepancies in the macroscopic description of the fruits of representatives of the family, which complicates the process of their reliable identification. Based on the analysis, the main morphological features of the fruits were determined. It can be used as criteria for classification and identification. It was found based on the studied sources and systematized materials, that the fruits of this family are characterized by the set of features. These features can be used as diagnostic markers for determining species affiliation. The generalization of the results made it possible to form a table of morphological features suitable for distinguishing between closely related species with similar fruits. This contributes to

the reliability of the identification of medicinal plant raw materials and ensures the effectiveness of quality control of medicinal products. The practical value of the study lies in the prospect of applying the results obtained in the pharmaceutical field to the formation of pharmacopoeia standards, as well as in the field of pharmaceutical botany – for the classification and systematization of species of the Apiaceae family.

Keywords. [Apiaceae](#); [Medicinal Plant](#); [Fruit](#); [Monograph](#); [Classifications](#).

Introduction

The Apiaceae (Umbelliferae) family is one of the most species-rich among flowering plants and includes over 400 genera and between 3,000–3,300 and almost 4,000 species. There are 74 genera and 161 species (including subspecies) of the family in Ukraine, with more than half of the genera (48) represented by only one species [1, 2-3]. Research on medicinal plants of this family, whose fruits have pharmacological significance, is widely covered in numerous textbooks, practical manuals, and photo catalogs. This indicates their important role in pharmaceutical practice and the educational process, which is confirmed by materials from pharmacognosy textbooks, methodological recommendations, and specialized photo atlases [2, 4-6, 7-12, 13-17, 19-22]. During the analysis of literary sources, either the absence of a complete description of individual structures of the fruit or discrepancies in characteristics, in particular regarding the number of ribs on the mericarps, their shape, etc., were revealed. Terminological inconsistencies can also be traced, for example: the “outer surface” is sometimes referred to as the “dorsal side,” the “inner surface” as the “ventral side,” and the terms “plates” and “spines” may be used interchangeably. Since the Apiaceae family is taxonomically complex, but the vast most species are economically important, and 11% of them are often used in medical practice, it was advisable to analyze, systematize, research, and identify priority diagnostic features. We have selected fruits from the Apiaceae family that are presented in the programs of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany.

Aim

The aim of our work was to conduct a morphological analysis of the fruits of some representatives of the Apiaceae family.

Materials and Methods

The study is based on materials collected by the authors over many years during field expeditions in various regions of Ukraine. The identification of objects was confirmed using herbarium samples stored in the National Herbarium of Ukraine (<http://botany.kiev.ua/gerbary.htm>). The fruits of the Apiaceae family were collected between 2020 and 2025. For morphological analysis of the fruits, ten samples of each species were studied.

For macromorphological analysis, we used a ULAB microscope equipped with a Canon EOS 550 digital microcamera (microphotographs x40) and a Philip Harris Levenhuk M 10000 PLUS stereomicroscope (microphotographs x10). The dimensions of the objects under study were determined using a measuring ruler with a millimeter scale.

A detailed description of the diagnostic structures of schizocarps was based on the works of national and foreign authors [4-12, 13-18, 19-22, 23-24].

The literature review was conducted using analytical-search, comparative-systematic, and classification-generalization methods.

Results

The fruits of the Apiaceae family are schizocarps and have similar morphological features, which makes it difficult to accurately identify medicinal plant materials (MPM). We analyzed educational sources, including the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU) and the educational program of the Warsaw Medical University (WMU), with which we have close cooperation [19-21]. The results of the analysis of literary sources are presented in Table 1. It contains a list of sources – reference books, textbooks, and photo herbariums – that contain information about medicinal plants.

Table 1. Analysis of literature for the presence of macroscopic species of representatives of the fruits of plants of the Apiaceae family

Literature */ Name of plants	[9]	[15]	[21]	[8]	[7]	[22-25]	[17]	[14]	[18-20]
1. <i>Ammi visnaga</i> (L.) Lam.	+	+	+	+	+		+		
2. <i>Anethum graveolens</i> L.	+	+	+		+	+	+	+	
3. <i>Angelica archangelica</i> L.		+	+				+	+	
4. <i>Apium graveolens</i> L.								+	+
5. <i>Carum carvi</i> L.	+	+	+	+	+	+	+	+	
6. <i>Cicuta virosa</i> L.							+	+	
7. <i>Conium maculatum</i> L.	+	+					+		
8. <i>Coriandrum sativum</i> L.	+	+	+	+	+		+	+	+
9. <i>Daucus carota</i> L.	+	+	+		+	+	+	+	
10. <i>Daucus carota</i> subsp. <i>sativus</i> (Hoffm.)							+	+	
11. <i>Foeniculum vulgare</i> Mill. subsp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (Mill.) Batt. & Trab		+	+	+	+	+			+
12. <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13. <i>Heracleum sphondylium</i> L.					+				
14. <i>Levisticum officinale</i> Koch.							+	+	+
15. <i>Pastinaca sativa</i> L.	+	+	+	+			+		
16. <i>Petroselinum crispum</i> (<i>sativum</i>) (Mill.) Fuss	+	+					+	+	
17. <i>Pimpinella anisum</i> L.	+	+	+	+	+	+	+	+	+

*Note: references in the table to the list of sources used.

For representatives of the Apiaceae family, publications are indicated in which the description of their fruits is mentioned.

The study of scientific sources revealed certain inconsistencies in the macroscopic description of the fruits of the Apiaceae family, which may create difficulties in their identification. The main morphological features of schizocarps that are diagnostically significant for their recognition and systematization were identified. The standardization of medicinal plant materials is an integral part of the drug manufacturing process and requires reliable identification and proper quality control. Macroscopic features are decisive for its standardization, in particular when establishing identity. Inaccuracies in morphological analysis can lead to a decrease in the quality of both the raw materials themselves and the medicinal products produced from them.

After analyzing all the descriptions obtained and conducting our own microscopic studies, we systematized and supplemented the already

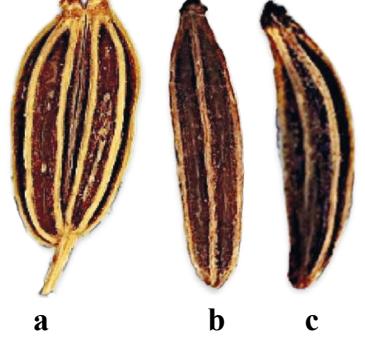
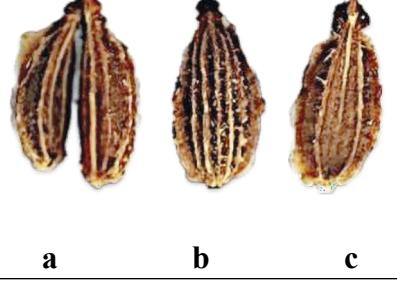
published characteristics of the fruits of the Apiaceae family, identifying the diagnostic features used in the verification of medicinal plant materials.

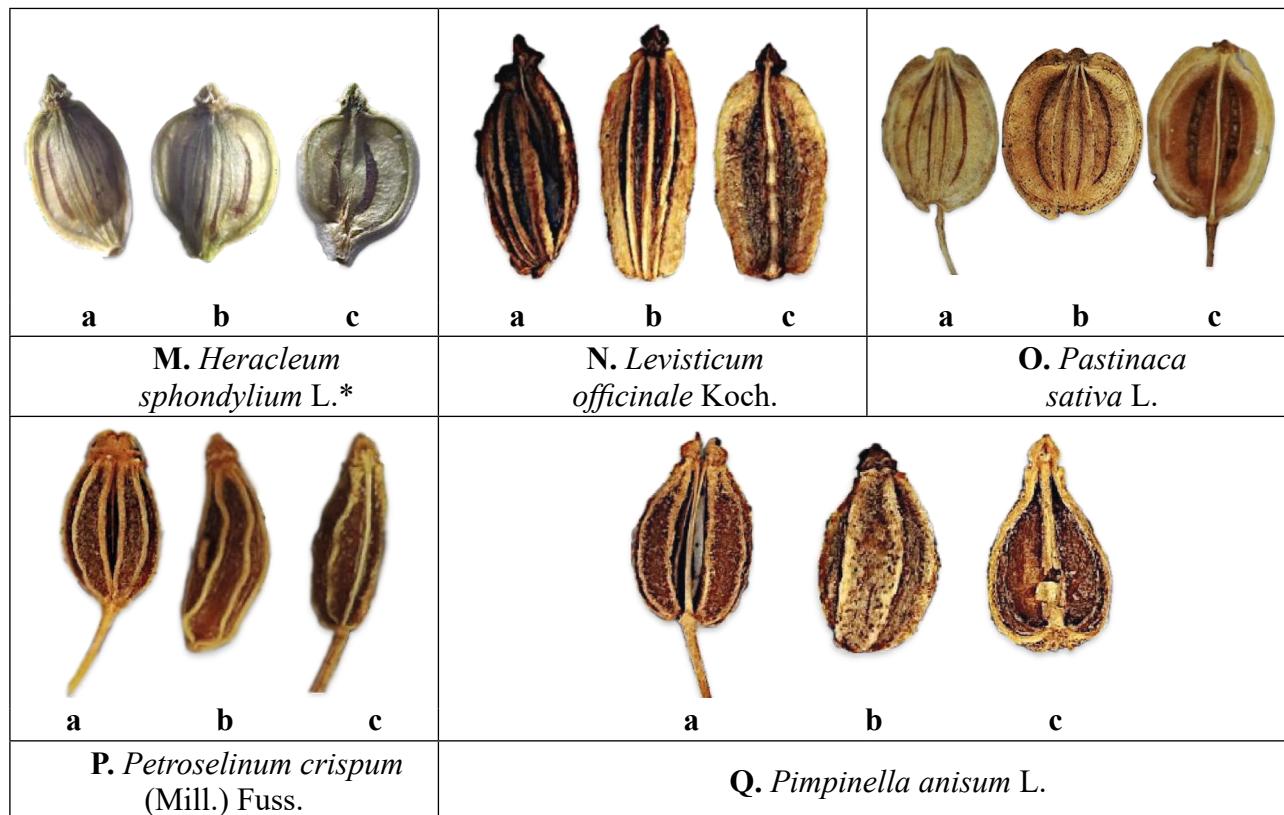
The external appearance of the fruits and the characteristics of the dorsal and ventral surfaces are shown in Table 2.

For a detailed description of the schizocarps, attention was focused on the size and shape of the schizocarp and mericarps separately, the texture of the surface, the number of ribs and furrows between them, the shape of the stylodias and stylopodium, the presence or absence of calyx remnants at the base of the stylodias, as well as color, smell, and taste (Table 3).

It can be noted that some characteristics such as size, color, and shape showed significant variability even within the same species. Meanwhile, the number of ribs on the dorsal side of the mericarps, the shape of the stylodias, the presence or absence of a calyx at their base, smell, and taste are stable characteristics that should be used to identify species.

Table 2. Morphological structure of fruits from selected representatives of Apiaceae

 a b c	 a b c	 a b c
A. Ammi visnaga (L.) Lam.	B. Anethum graveolens L.	C. Angelica archangelica L.*
 a b c	 a b c	 a b c
D. Apium graveolens L. *	E. Carum carvi L.	F. Cicuta virosa L.*
 a b c	 a b c	 a b c
G. Conium maculatum L.*	H. Coriandrum sativum L.	I. Daucus carota L.*
 a b c	 a b c	 a b c
J. Daucus carota subsp. sativus (Hoffm.)	K. Foeniculum vulgare Mill. subsp. vulgare var. dulce (Mill.) Batt. & Trab	L. Foeniculum vulgare Mill.



Note: a – external view of the schizocarp, b – dorsal side, c – ventral side.

*Images taken at 40x magnification.

Table 3. Morphological characteristics of fruits of selected representatives of Apiaceae family

Name of species	Morphological characteristics	
	1	2
<i>Ammi visnaga</i> (Table. 2A)	Shape (a): egg-shaped, pointed at one end. Size: length (L) – 1.9–3 mm; width (W) – 0.9–1.2 mm. Color: light brown. Dorsal side (b): convex, smooth, with 5 pale brown, slightly protruding ribs between which there are essential-oil canals. Ventral side (c): flat, with 2 light yellow lateral ribs. In the center there is a clearly visible remnant of the carpophore, which divides the mericarps into two equal parts. Styloodia: short, bent towards the dorsal side of the mericarps, with remnants of the calyx at their base. Taste: bitter. Smell: weak.	
<i>Anethum graveolens</i> (Table.2 B)	Shape (a): oval, compressed from the back, flat. Size: L – 3-7 mm; W – 1.5-4 mm. Color: grayish brown. Dorsal side (b): convex, bare, with 5 thread-like pale brown ribs, essential-oil canals in the furrows between them. Ventral side (c): flat, with two wings on the sides of the semi- fruit up to 0.5 mm and a remnant of the carpophore in the center. It has two dark essential-oil canals. Styloodia: short and flat. Taste: sweet, peppery. Smell: strong, aromatic.	

Name of species	Morphological characteristics
1	2
<i>Angelica archangelica</i> (Table.2 C)	<p>Shape (a): ellipsoidal, hemispherical. Size: L – 7-8 mm; W – 4-5 mm. Color: light brown. Dorsal side (b): convex, bare, with three clustered ribs, two lateral ones are larger and wing-like. Ventral side (c): flat, without visible furrows. Styloodia: short. Taste: bitter. Smell: slight.</p>
<i>Apium graveolens</i> (Table.2 D)	<p>Shape (a): rounded, egg-shaped, slightly compressed on the sides. Size: L – 1.5-2 mm; W – 1.3-2 mm. Color: brownish-gray. Dorsal side (b): convex, bare, with 5 ribs protruding above the surface of the fruit, between which there are depressions containing essential-oil canals. Ventral side (c): flat, with two essential-oil canals. In the center is the remnant of the carpophore. Styloodia: short, cushion-like, remnants of the calyx are absent. Taste: spicy. Smell: slight, specific.</p>
<i>Carum carvi</i> (Table.2 E)	<p>Shape (a): elongated, arched, narrow. Size: L – 3–6.5 mm; W – 1–1.5 mm. Color: brown. Dorsal side (b): convex, bare, with 5 light yellow ribs protruding above the surface of the fruit and 4 brown furrows between them. Ventral side (c): flat, with two essential-oil canals and a carpophore in the center. Styloodia: short, slightly bent towards the dorsal side of the mericarps, without sepals. Taste: bitter, spicy, peppery. Smell: strong, reminiscent of carvone.</p>
<i>Cicuta virosa</i> (Table.2 F)	<p>Shape (a): rounded. Size: L – 2-4.5 mm; W – 1-1.5 mm. Color: brown (reddish brown). Dorsal side (b): strongly convex, bare, with 5 broad, rounded ribs between which there are dark brown, broad essential-oil canals. Ventral side (c): flat, with 2 essential-oil canals with a longitudinal furrow and 2 lateral light gray protruding ribs. Styloodia: large, cushion-shaped with a conical tip. Taste: poisonous plant NB! Smell: specific, slight.</p>
<i>Conium maculatum</i> (Table.2 G)	<p>Shape (a): broadly ovate. Size: L – 2.5–4 mm; W – 1.5–2 mm. Color: grayish brown. Dorsal side (b): convex, bare, with 5 cartilaginous, light brown ribs. Essential-oil canals are not found in mature fruitlets. Ventral side (c): flat with a thin longitudinal furrow and 2 lateral dark gray protruding ribs. Styloodia: short-conical, bent towards the dorsal side of the mericarps, at the base of which there are remnants of the calyx. Taste: poisonous plant NB! Smell: specific - mouse-like, unpleasant.</p>

Name of species	Morphological characteristics
1	2
<i>Coriandrum sativum</i> (Table.2 H)	<p>Shape (a): spherical, elongated-rounded. Size: L – 5-4.3 mm; W – 2.5-3.6 mm, diameter (D) – 1.5-5 mm. Color: yellow-gray (light brown). Dorsal side (b): convex, slightly longitudinally wrinkled, with 5 sinuous ribs alternating with 5 straight ones. Ventral side (c): flat, narrowly fringed at the edge. It has 2 essential-oil canals located in the furrows. In the center there is a clearly visible, light-yellow remnant of the carpophore. Styloodia: short. Taste: spicy. Smell: strong.</p>
<i>Daucus carota</i> (Table.2 I)	<p>Shape (a): egg-shaped or elliptical. Size: L – 2.5-4 mm; W – 1.5-2.5 mm. Color: light brown. The ribs and hairs are significantly lighter with a grayish tint. Dorsal side (b): convex, spiny, three primary ribs not prominent, slightly bristly; secondary four ribs winged with light yellow hooked spines (with 10-12 spines on each rib) Ventral side (c): concave, with two slightly protruding ribs with light yellow hooked spines. In the center is a light-yellow remnant of the carpophore and with two light-yellow ribs without spines. Styloodia: short, cushion-shaped. Taste: bitter, spicy. Smell: aromatic, intensifies when rubbed.</p>
<i>Daucus carota</i> <i>subsp. sativus</i> (Table.2 J)	<p>Shape (a): egg-shaped or elliptical. Size: L – 2.5-4 mm; W – 1.5-2.5 mm. Color: brown, the ribs are lighter with a grayish tint. Dorsal side (b): convex, three primary ribs not prominent, slightly bristly; secondary four ribs covered with remnants of hooked spines lost during mechanized harvesting Ventral side (c): concave, with two slightly protruding ribs covered with remnants of hooked spines lost during mechanized harvesting. In the center is a light-yellow remnant of the carpophore and with two light-yellow ribs without spines. Styloodia: short, cushion-shaped. Remnants of the calyx are absent. Taste: bitter, spicy. Smell: aromatic, intensifies when rubbed.</p>
<i>Foeniculum vulgare</i> subsp. <i>vulgare</i> var. <i>dulce</i> (Table.2 K)	<p>Shape (a): cylindrical (with a rounded base and narrowed top). Size: L – 4-12 mm; W – 2-4 mm. Color: pale yellowish brown. Dorsal side (b): convex, bare, with 5 light yellow, clearly visible ribs, between which there are 4 dark brown essential oil ducts. Ventral side (c): flat, with 2 lateral light-yellow ribs and 2 dark brown essential oil canals between them in furrows. Styloodia: large, cushion-shaped with a conical tip, no calyx remnants. Taste: sweet, spicy. Smell: aromatic, reminiscent of anise.</p>
<i>Foeniculum vulgare</i> (Table.2 L)	<p>Shape (a): cylindrical (with a rounded base and narrowed top). Size: L – 3-8 mm; W – 1.5-3 mm. Color: brown. Dorsal side (b): convex, bare, with 3 light yellow, clearly visible ribs between which there are 4 dark brown essential-oil canals.</p>

Name of species	Morphological characteristics
1	2
	<p>Ventral side (c): flat, with 2 light yellow lateral ribs and 2 dark brown essential-oil canals between them in furrows.</p> <p>Styloodia: large, cushion-shaped with a conical tip.</p> <p>Taste: spicy.</p> <p>Smell: aromatic, reminiscent of anise.</p>
<i>Heracleum sphondylium</i> (Table.2 M)	<p>Shape (a): broadly elliptical.</p> <p>Size: L – 5.6–6.4 mm; W – 4.7–5.3 mm.</p> <p>Color: greenish-straw.</p> <p>Dorsal side (b): flat, bare, three dorsal intermediate ribs thread-like, two lateral ribs – broadly winged. Essential-oil canals are blackish-brown, reaching more than 3/5 of the mericarp.</p> <p>Ventral side (c): flat with two essential-oil canals in the center, reaching more than half of the mericarp.</p> <p>Styloodia: short.</p> <p>Taste: spicy, sweetish.</p> <p>Smell: strong, aromatic.</p>
<i>Levisticum officinale</i> (Table.2N)	<p>Shape (a): cylindrical (with a flat base and narrowed top).</p> <p>Size: L – 5-7 mm; W – 3-4 mm.</p> <p>Color: light brown.</p> <p>Dorsal side (b): convex, bare, with 5 wavy light-yellow ribs between which there are essential oil canals.</p> <p>Ventral side (c): flat, with two essential-oil canals on the ventral side, located in furrows. In the center is the remnant of the carpophore.</p> <p>Styloodia: short, conical with remnants of the calyx at the base.</p> <p>Taste: spicy.</p> <p>Smell: strong, aromatic, specific.</p>
<i>Pastinaca sativa</i> (Table.2 O)	<p>Shape (a): elliptical, lentil-shaped, flattened.</p> <p>Size: L – 4-8 mm; W – 3-6 mm.</p> <p>Color: light straw.</p> <p>Dorsal side (b): slightly convex with five main ribs: three narrow, thin thread-like and two extreme ones, transitioning into a flat, slightly thickened rim.</p> <p>Ventral side (c): concave, flat with a longitudinal suture and two essential-oil canals located in the furrows.</p> <p>Styloodia: short, flat.</p> <p>Taste: spicy, slightly pungent.</p> <p>Smell: weak, specific.</p>
<i>Petroselinum crispum</i> (Table.2 P)	<p>Shape (a): egg-shaped, slightly compressed.</p> <p>Size: L – 2-5 mm; W – 1-1.5 mm.</p> <p>Color: brownish-reddish.</p> <p>Dorsal side (b): convex, bare, with 5 wavy light-yellow ribs protruding above the surface of the fruit, furrows – dark brown.</p> <p>Ventral side (c): flat, with two essential oil canals. In the center is the remnant of the carpophore.</p> <p>Styloodia: short, conical.</p> <p>Taste: spicy, sweetish.</p> <p>Smell: strong, aromatic, reminiscent of anethole.</p>
<i>Pimpinella anisum</i> (Table.2Q)	<p>Shape (a): egg-shaped or pear-shaped.</p> <p>Size: L – 3-5 mm; W – 1.5-2 mm.</p> <p>Color: brownish-gray.</p>

Name of species	Morphological characteristics
1	2
	<p>Dorsal side (b): convex, rough, covered with short warty trichoms, with 3 light yellow ribs.</p> <p>Ventral side (c): flat with 2 lateral light-yellow ribs that do not protrude. The remnant of the carpophore is located in the center.</p> <p>Styloodia: short, bent towards the dorsal side of the mericarps.</p> <p>Taste: spicy, sweetish.</p> <p>Smell: strong, aromatic, reminiscent of anethole.</p>

Conclusions

The generalization of the obtained results made it possible to form a systematic table of morphological characteristics, which can serve as a tool for distinguishing between species with similar characteristics. This, in turn, increases the efficiency of identifying medicinal plant raw materials, which is a main factor in ensuring their quality and safety in the production of medicines.

The practical value of the study lies in the possibility of applying its results in the pharmaceutical field, for the development of pharmacopeial standards. In addition, it contributes to the systematization of plants of the Apiaceae family within pharmaceutical botany. The study highlighted the relevance of further analysis of the morphology of the fruits of the Apiaceae family to improve approaches to standardization and quality of medicinal plant raw materials.

The results obtained may also be useful in studying the classification, systematic position, and ecological characteristics of representatives of this family.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interest

There is no conflict of interest in this article. No rewards received.

Consent to publication

All authors of the article are acquainted with the final version of the manuscript and have no objections to its publication. The article does not use personal data and information about patients.

ORCID ID and author contribution

[0009-0003-9450-8138](https://orcid.org/0009-0003-9450-8138) (B, C, D) Dobrovolska

Yulia

[0000-0002-8316-4910](https://orcid.org/0000-0002-8316-4910) (A, B, E, F) Karpiuk

Uliana

[0000-0002-8095-4255](https://orcid.org/0000-0002-8095-4255) (A, B, D) Makhynia

Larysa

[0000-0002-9279-9766](https://orcid.org/0000-0002-9279-9766) (E, F) Dvirna Tetiana

[0000-0002-5049-7620](https://orcid.org/0000-0002-5049-7620) (A, E, F) Minarchenko

Valentina

[0000-0003-1833-321X](https://orcid.org/0000-0003-1833-321X) (A, E) Cholak Irina,

[0000-0003-2673-5446](https://orcid.org/0000-0003-2673-5446) (A, C, E) Kovalska

Nadiya

[0000-0003-0850-6666](https://orcid.org/0000-0003-0850-6666) (E, F) Pidchenko

Vitaliy

A – Conception and design of the work, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for the statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. Andriienko TL, Perehrym MM. Ofitsiini pereliky rehionalno ridkisnykh roslyn administrativnykh terytorii Ukrayny. Kyiv: Alterpres; 2012. 148 p.
2. Bojnansky V, Fargasova A. Atlas of seeds and fruits of Central and East European flora: the Carpathian Mountains region. Dordrecht: Springer; 2007. xxxvii + 1046 p. doi:10.1007/978-1-4020-5362-7.
3. Fedoronchuk MM. Ukrainian flora checklist. 3: families Apiaceae (=Umbelliferae), Araliaceae (Apiales, Angiosperms). Chornomorski Bot J. 2022;18(3):220–221. doi:10.32999/ksu1990-553X/2022-18-3-1.
4. Bilenko VG, Yakubenko BE, Likar YA, Lushpa VI. Likarski roslyny: tekhnolohiia vyroshchuvannia ta vykorystannia. Zhytomyr: Ruta; 2015. 600 p.
5. Nevedomska YO, Marunenko IM, Omeri ID. Botanika. Kyiv: Tsentr uchebnoi literatury; 2021. 218 p.

6. Harnyk TP, editor. *Vvedennia u fitoterapiiu – aspeky farmakohnozii*. Kyiv: Vydavnychiy dim Vinichenko; 2019. 244 p.

7. Tsarenko OM, Shykhaleieva HM, Tymchenko IA, Revich A. Kapolohichnyi analiz yak metod identyfikatsii likarskoi syrovyny predstavnnykiv rodyny Apiaceae. In: *Planta+*. Nauka, praktyka ta osvita. Vol. 2. Proceedings of the IV Scientific-Practical Conference; 2023 Feb 20; Kyiv, Ukraine. Kyiv: [publisher not listed]; 2023. p. 258–262.

8. Kovaliov VM, Marchyshyn SM, Khvorost OP, et al. *Praktykum z identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny*. Ternopil: Ternopil National Medical University; 2014. 264 p.

9. Kovaliov VM, Pavliy OI, Isakova TI. *Farmakohnoziiia z osnovamy biokhimii roslyn*. 2nd ed. Kharkiv: MTK-KN; 2004. 704 p.

10. Konovalova OYu, Mitchenko FA, Shuraieva TK. *Biolohichno aktyvni rechovyny likarskykh roslyn*. Kyiv: Vydavnycho-polihrafichnyi tsentr KNU; 2008. 352 p.

11. Kotov AH, Kotova EE, Sokolova OO. *Atlas ilyustratsii do metodiv identyfikatsii likarskoi roslynnoi syrovyny v natsionalnykh monohrafiakh DFU*. Kharkiv: DNFTs; 2021. 256 p.

12. Kutsenko NI, Syvohlaz LM, Derkach VO, et al. *Kataloh nasinnia kultivovanykh vydiv i sortiv likarskykh roslyn*. Kyiv: Fitosotsiotsentr; 2008. 32 p.

13. National Medical University O.O. Bohomolets. *Robochi prohramy z farmakohnozii ta farmatsevtychnoi botaniky* [Internet]. Kyiv; 2025 [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1G-Kjak9el9mZduS6PYm61zso3dp vhQ7tQ>

14. Serbin AH, Sira LM, Slobodianuk TO. *Farmatsevtychna botanika*. Vinnytsia: Nova Knyha; 2015. 488 p.

15. Kyslychenko VS, Zhuravel IO, Marchyshyn SM, et al. *Farmakohnoziiia: bazovyi pidruchnyk dla studentiv vyshchychk farm. navch. zakladiv*. Kharkiv: NUPh, Zoloti Storinky; 2015. 736 p.

16. Bobkova IA, Varlakhova LV. *Farmakohnoziiia*. 3rd ed., revised and expanded. Kyiv: Medytsyna; 2018. 504 p.

17. Hontova TN, Serbin AH, Rudenko VP, et al. *Fotoharbarii likarskykh roslyn = Photoherbarium of medicinal plants*. Kharkiv: NUPh, Zoloti Storinky; 2017. 240 p.

18. Michalska Z, editor. *Botanika farmaceutyczna: suplement do skryptu "Materiały do ćwiczeń z botaniki farmaceutycznej"*. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny; 2023/2024. 39 p.

19. Michalska Z. *Materiały do ćwiczeń z botaniki farmaceutycznej. Część I*. 8th ed. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny; 2024. 66 p.

20. Michalska Z. *Materiały do ćwiczeń z botaniki farmaceutycznej. Część II*. 8th ed. Warszawa: Warszawski Uniwersytet Medyczny; 2024. 165 p.

21. Kyslychenko VS, Upyr LV, Dyakonova YV, editors. *Pharmacognosy: textbook for higher school students*. Kharkiv: NUPh, Golden Pages; 2011. 552 p.

22. Derzhavnyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv. *Derzhavna Farmakopeia Ukrayny*. 2nd ed., dopov. 2. Kharkiv: DNFTs; 2018. 336 p.

23. Derzhavnyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv. *Derzhavna Farmakopeia Ukrayny*. 2nd ed., dopov. 4. Kharkiv: DNFTs; 2020. 600 p.

24. Derzhavnyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv. *Derzhavna Farmakopeia Ukrayny*. 2nd ed., dopov. 6. Kharkiv: DNFTs; 2023. 424 p.

25. Derzhavnyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv. *Derzhavna Farmakopeia Ukrayny*. 2nd ed. Vol. 3. Kharkiv: DNFTs; 2014. 732 p.

26. Dobrovolska YM, Karpiuk UV. *Obhruntuvannia neobkhidnosti systemnoho opysu morfolohichnykh oznak plodiv roslyn rodyny Apiaceae*. In: *Planta+*. Nauka, praktyka ta osvita. Vol. 2. Proceedings of the V Scientific-Practical Conference; 2025 Jan 28–29; Kyiv, Ukraine. Kyiv: [publisher not listed]; 2025. p. 108–109.

27. Dobrovolska YM, Karpiuk UV, Makhynia LM, et al. *Porivniannia morfolohichnykh oznak plodiv okremykh predstavnnykiv rodyny Selerozi, shcho maiut medychne znachennia*. In: *Likarski roslyny: tradysii ta perspektyvy doslidzhen*. Proceedings of the VII Int. Sci. Conf.; 2025 Mar 25; Berezotocha, Ukraine. Kyiv: Tsentr polihrafi KOMPRINT; 2025. p. 117–119. doi:10.5281/zenodo.15240422.

28. Kew Sci. Plants of the World Online [Internet]. 2025 [cited 2025 Feb 25]. Available from: <https://powo.science.kew.org/>

Діагностична характеристика плодів деяких видів родини Apiaceae, що використовуються у фармації: порівняльний аналіз

Добровольська Юлія¹, Карпюк Уляна¹, Махіня Лариса¹, Двірна Тетяна^{1,3},
Мінарченко Валентина¹, Чолак Ірина¹, Ковальська Надія^{1,2}, Підченко Віталій¹

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

²Опольський університет, Ополе, Польща

³Інститут ботаніки ім. М.Г. Холодного НАНУ

Corresponding Author:

Yulia Dobrovolska

E-mail: uliadobrovolska13@gmail.com

Анотація: широке використання рослин родини Селерові супроводжується труднощами ідентифікації, адже їх плоди мають подібні морфологічні ознаки. У процесі аналізу з'ясувалося, що бракує детальних описів і доступної інформації щодо цієї родини. Вислоплідники, характерні для Селерових, часто подібні між собою в межах різних видів, що може ускладнювати розпізнавання лікарської рослинної сировини. Макроскопічні характеристики залишаються важливим елементом встановлення автентичності ЛРС. Саме тому докладний морфологічний опис плодів представників родини Селерові є необхідним для їх правильного використання у фармації та медицині. У межах проведенного дослідження здійснено всебічний аналіз морфологічних характеристик плодів представників родини Apiaceae (Селерові), що має важове значення для їх ідентифікації та стандартизації у фармацевтичній практиці. Було здійснено комплексний аналіз наукової літератури, освітньо-професійної програми зі спеціальністі 226 «Фармація, промислова фармація», програм інтегрованих ліцензійних іспитів (ЄДКІ – 1, КРОК – 2), а також методичну літературу Варшавського медичного університету з метою структурування даних щодо опису макроскопічних ознак плодів представників родини Apiaceae (Селерові). Проведено теоретичне обґрунтування необхідності уніфікованого підходу до опису плодів цієї родини. Встановлено, що стандартизація лікарської рослинної сировини є ключовим етапом у виробництві лікарських засобів, оскільки передбачає точну ідентифікацію та якісний контроль вихідної сировини. Огляд літератури виявив існування розбіжностей у макроскопічному описі плодів представників родини, що ускладнює процес їх достовірної ідентифікації. На основі аналізу визначено головні морфологічні ознаки плодів, які можуть бути використані як критерії класифікації та ідентифікації. На основі вивчених джерел та систематизованих матеріалів з'ясовано, що плоди цієї родини відзначаються характерним набором ознак, які можуть бути використані як діагностичні маркери для встановлення видової належності. Узагальнення результатів дозволило сформувати таблицю морфологічних ознак, придатну для розмежування близьких видів зі схожими плодами. Це сприяє підвищенню достовірності ідентифікації лікарської рослинної сировини та забезпечує ефективність контролю якості лікарських препаратів. Практична цінність виконаного дослідження полягає у перспективі застосування отриманих результатів у фармацевтичній сфері для стандартизації рослинної сировини, а також у галузі фармацевтичної ботаніки – для впорядкування та систематизації видів родини Apiaceae.

Ключові слова: Apiaceae, medicinal plant, fruit, Monograph, classifications.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 615.27:615.03:61:005.334**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.155-160](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.155-160)**

Received: July 07, 2025

Accepted: September 04, 2025

Pharmacist's readiness to manage risks of drug-related problems associated with escitalopram therapy (according to survey data)

Oleksandra Chertkova, Kateryna Hoshtynar

Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Kateryna Hoshtynar

Email: katerynahoshtynar@gmail.com

***Abstract:** the global consumption of psychotropic medications has been increasing significantly, and in Ukraine, this trend has been especially exacerbated by the full-scale war. Escitalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, is widely used in the treatment of anxiety and depressive disorders. Its use is associated with a risk of drug-related problems, including adverse drug reactions and drug–drug interactions, particularly among vulnerable populations. The objective of this study was to assess the readiness of pharmacists to manage drug-related risks associated with the use of escitalopram. Given the high prescribing rates and the prevalence of adverse reactions—especially under conditions of polypharmacy and comorbidity—ensuring adequate pharmaceutical care during the dispensing of this prescription medication is critical. We conducted a survey using an online questionnaire distributed via the Google Forms platform. The study involved 103 pharmaceutical professionals from various pharmacy institutions across Ukraine, between February and April 2025. The questionnaire collected data on professional experience, knowledge of drug-related adverse effects and interactions, as well as current counseling practices. Most respondents (68%) were pharmacists with 1 to 5 years of experience. According to the results, nearly half of the pharmacists (48.5%) reported that they do not counsel patients at all regarding the risks associated with escitalopram use. Only 6.8% of respondents rated their awareness of potential adverse effects as high, while the majority considered it low or moderate. A considerable proportion (70%) lacked sufficient knowledge of drug interactions related to escitalopram, and approximately one-third were unaware of the risk of QT interval prolongation. Search engines were found to be the primary source of information for pharmacy staff (52.4%), while the use of professional scientific databases, such as PubMed, remains limited (17.5%). At the same time, all respondents indicated a need for further training. The findings of the study emphasize the importance of implementing structured, targeted educational programs for pharmacists that address the current challenges of pharmacotherapy, as well as integrating evidence-based digital tools. Such an approach may contribute to enhancing the awareness and preparedness of pharmacy professionals and strengthening their role in the prevention of drug-related problems associated with psychotropic medications, particularly in the use of escitalopram in patients with comorbid conditions requiring treatment for anxiety and depressive disorders. The article also outlines a pharmacist's action algorithm when dispensing the medication, including risk assessment, patient counseling, pharmacovigilance, and the application of innovative tools.*

Key words: Antidepressive Agents; Anxiety; Affective Disorder; Drug Interactions; Drug Use Error; Pharmaceutical Services.

Introduction

Global sales of psychotropic drugs increased from 28.54 DDD per 1000 inhabitants per day in 2008 to 34.77 in 2019, corresponding to a relative average annual growth of 4.08% (95% CI 2.96–5.21). According to the Ministry of Health, due to the full-scale war in Ukraine, approximately 15 million people will require psychiatric care, of whom 3–4 million will need medical intervention. This explains the significant increase in sales of anxiolytics, primarily benzodiazepines. However, only 2% of patients consult a doctor about this, while most seek help from pharmacists in pharmacies. This highlights the pharmacist's role in ensuring effective and safe treatment for patients with anxiety and depressive disorders.

Although benzodiazepines can provide rapid relief of severe anxiety symptoms, their use is associated with significant risks, including dependence, withdrawal syndrome, cognitive impairment, and the potential for abuse. Therefore, they have not been considered as a primary or long-term treatment option for anxiety disorders for a long time. For ongoing management, safer alternatives such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are generally preferred. Escitalopram is the leading antidepressant in terms of sales in Ukraine. It is considered the most effective first-line antidepressant for treating anxiety and depressive disorders. Escitalopram is prescribed most frequently; however, it is also associated with the highest frequency of adverse reactions, accounting for 29.6% of side effects reported in outpatients. Weight gain and drowsiness were the most commonly observed side effects (18.1% and 9.1% of adverse reactions, respectively). Sedation, insomnia, QTc interval prolongation, hyponatremia, and adverse reactions in the sexual domain were also frequently reported. Findings from other studies indicate a high overall prevalence of drug-related problems with escitalopram use (45.1%), particularly among elderly population, especially in the context of comorbidities and polypharmacy. These findings highlight the critical role of pharmacists in preventing potential adverse reactions when using escitalopram.

Aim

The aim of this study was to assess the readiness of pharmacists working in pharmacies to provide high-quality pharmaceutical care when dispensing escitalopram, with an emphasis on minimizing the risks of drug-related problems.

Materials and Methods

A structured questionnaire was created using Google Forms to survey pharmacy professionals. The link to the questionnaire was distributed among pharmacy staff working in various pharmacies. Survey period: February–April 2025.

A total of 103 pharmacy workers participated in the survey (Table 1). The majority were pharmacists (68%), 25.2% were pharmacy managers, and the remaining 7 participants (6.8%) were pharmacy assistants. Most respondents (68%) had held their position for 1–5 years, and only 6.8% had worked for more than 10 years.

Table 1. Characteristics of surveyed respondents by position and work experience

Characteristic	Number of respondents	
	Abs.	%
By position		
Pharmacists	70	68.0
Pharmacy assistants	7	6.8
Pharmacy managers	26	25.2
By work experience		
Up to 1 year	13	12.6
1–5 years	70	68.0
5–10 years	13	12.6
More than 10 years	7	6.8

Results

It was found (Table 2) that the majority of pharmacy workers (60.2%) encounter escitalopram prescriptions several times a month, and 20.4% reported encountering them several times a week or daily.

Almost half of respondents (47.6%) reported being aware of cardiovascular risks associated with escitalopram use, and 35.0% indicated they were only partially aware of such risks. A total of 25.2% stated that they had observed

adverse cardiovascular reactions in patients taking escitalopram. Nearly one-third (27.2%) of pharmacy workers were unaware of the possibility of QT interval prolongation on ECG during escitalopram therapy. Overall, 49.5% of respondents reported low awareness of escitalopram-related side effects, while 43.7% rated their awareness as moderate, and only 6.8% considered it high.

Almost 70% of pharmacy workers reported having low awareness of the risks of drug interactions when using escitalopram. According to the survey results, 48.5% of respondents never counsel patients on antidepressant use, 36.9% do so occasionally, and only 14.6% provide counseling regularly. Almost half (45.6%) of pharmacy workers do not provide any information regarding the appropriate use of antidepressants, while only 28.2% offer meaningful information about potential drug interactions.

The majority of respondents (52.4%) use Google and other internet resources as their primary source of information on the rational use of antidepressants. Additionally, 19.4% use periodicals, 17.5% refer to PubMed, and 10.7% use ChatGPT or other artificial intelligence tools. All respondents (100%) stated that they require additional educational programs on this topic.

Discussion

The survey results reveal insufficient awareness among pharmacy staff regarding the side effects of escitalopram and the risks of drug interactions, which in most cases is associated with a lack of patient counseling. It should also be noted that modern scientific sources are underutilized for obtaining information on personalized escitalopram use. A positive aspect is the recognition among pharmacy workers of the need for appropriate specialized educational programs. Therefore, pharmacists, following adequate training, can play a crucial role in identifying, preventing, and managing drug-related problems associated with escitalopram. Drawing on the experience of other countries, pharmacists can help reduce the risks of drug interactions and pharmacogenetic responses—particularly through close collaboration with physicians and other healthcare professionals—to ensure the safe and effective use of escitalopram.

Table 2. Characteristics of pharmacy workers' responses regarding readiness to counsel for reducing risks of drug-related problems when using escitalopram.

Characteristic	Number of respondents	
	Abs.	%
How often do you encounter escitalopram prescriptions?		
Several times a month	62	60.2
Several times a week or daily	21	20.4
Rarely or never	20	19.4
Are you aware of the potential cardiovascular risks associated with escitalopram?		
Yes	49	47.6
No	18	17.4
Partially	36	35.0
Do you counsel patients about these risks?		
Every time	15	14.6
Sometimes	38	36.9
Never	50	48.5
How do you assess your awareness of this interaction?		
High	7	6.8
Medium	51	49.5
Low	45	43.7
What information sources do you use to get information about escitalopram and cardiovascular diseases?		
ChatGPT or other artificial intelligence resources	11	10.7
Google and other Internet search resources	54	52.4
PubMed	18	17.5
Medical journals and scientific articles	20	19.4

In modern practice, one of the emerging tools for personalized antidepressant use is the application of artificial intelligence (e.g., ChatGPT). As an illustration, we present a sample query and our refined interpretation of the recommendations generated by this tool, focusing on an algorithm of actions for pharmacists aimed at reducing the risk of drug-related problems when dispensing escitalopram.

Proposed algorithm of pharmacist's actions when dispensing escitalopram, aimed at reducing the risk of drug-related problems.

Algorithm of actions for a pharmacist when dispensing escitalopram, aimed at reducing the risk of drug-related problems:

1. Assessment of Application Appropriateness

- Verify the prescription: ensure the presence of a valid medical prescription; check dosage and treatment duration.
- Confirm clinical indications: such as depression, generalized anxiety disorder, social phobia, etc.
- Assess potential contraindications
 - Hypersensitivity to escitalopram or other SSRIs;
 - Concomitant use with monoamine oxidase inhibitors (e.g., moclobemide);
 - History of QT interval prolongation.

2. Assessment of concomitant therapy

- Detection of potential drug interactions:
 - With CYP2C19, CYP3A4 inhibitors (e.g., omeprazole, fluconazole), which may lead to increased escitalopram plasma concentrations.
 - With other serotonergic agents (e.g., tramadol, triptans, other SSRIs, St. John's wort), which may increase the risk of serotonin syndrome.
 - With anticoagulants/antiplatelets due to increased risk of bleeding.
 - With alcohol due to enhanced side effects.

3. Assessment of patient-specific risk factors

- Age \geq 65 years – due to increased sensitivity to adverse reactions, presence of comorbidities, and polypharmacy.
- Renal or hepatic impairment – due to the need for dosage adjustment.
- Family history of QT prolongation or cardiac arrhythmias.
- Behavioral or cognitive impairments that may affect adherence to treatment.

4. Prospective pharmaceutical counseling

- Dosage regimen:
 - Administer once daily, preferably at the same time each day.
 - Taper the dose gradually after achieving clinical improvement.

– Expected onset of effect: 2–4 weeks

- the patient should be informed about this timeframe.

– Side effects requiring pharmacist attention:

- Anxiety and insomnia at the beginning of treatment;
- Gastrointestinal disturbances (e.g., nausea, diarrhea)
- Sexual side effects, such as decreased libido or erectile dysfunction
- Signs of serotonin syndrome, including hyperthermia, sweating, and tremor.

– Withdrawal risk warning:

Patient should be informed about potential discontinuation symptoms such as dizziness, irritability, and paresthesia. It is essential not to stop therapy abruptly!

5. Providing additional recommendations

- Avoid alcohol consumption and driving during the first weeks of escitalopram treatment.
- Report suicidal thoughts to the attending physician.
- Keep the medication out of reach of children.

6. Documentation and pharmacovigilance

- Record relevant information in the pharmacological database (if available).
- Report suspected adverse drug reactions to the national pharmacovigilance authority (e.g., the State Expert Center).

Conclusions

The results of this study underscore the need for enhanced educational initiatives and continuous professional development of pharmacists involved in the pharmaceutical care for patients during the treatment of anxiety and depressive disorders, particularly those prescribed escitalopram. Strengthening pharmacists' competencies in the identification, prevention, and management of drug-related problems—including adverse reactions, drug–drug interactions, and patient-specific risks—can substantially enhance pharmaceutical care.

The proposed pharmacist intervention algorithm, developed in response to the identified counseling and awareness gaps, may serve as a practical foundation for improving prospective pharmaceutical counseling by pharmacists

during the dispensing of antidepressants in routine pharmacy practice and should be further evaluated in future applied research.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest in this Publication.

Consent to publication

All rules and regulations of the Committee on Publication Ethics (COPE) have been observed.

All authors have reviewed the manuscript and given their consent for its publication.

ORCID ID and author contribution

[0009-0004-7993-1533](https://orcid.org/0009-0004-7993-1533) (A, B, C) Oleksandra

Chertkova

[0009-0000-6516-4522](https://orcid.org/0009-0000-6516-4522) (A, C, D, E, F)

Kateryna Hoshtynar

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of article.

REFERENCES

1. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, Chan EW, Chui CSL, Hayes JF, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: A longitudinal study. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(12):1071–82. doi:10.1016/S2215-0366(21)00292-3.
2. Antidepressant therapy under martial law [Internet]. [cited 2025 Jul 24]. Available from: <https://health-ua.com/psychiatry/trivozni-rozldi/71217-antidepresivna-terapya-vumovah-vonnogo-stanu>
3. SMD. Ukraina v polumi viiny. Ohliad farmatsevtychnoho rynku za period z liutoho 2022 po kviten 2023 ta stsenarii podalshoho rozvystku. Kyiv: SMD; 2023. 36 p. Ukrainian.
4. Bilousova N. Intehratsiia farmatsevtiv u okhoronu psykhichchnoho zdorovia: mizhnarodni kontseptsii i stratehii. Suchasna Med Farm Psychol Zdorov. 2023;4(13):94–103. doi:10.32689/2663-0672-2023-4-15. Ukrainian.
5. van der Hooft CS, Schoofs MW, Ziere G, Hofman A, Pols HA, Sturkenboom MC, et al. Inappropriate benzodiazepine use and fracture risk in older adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(2):276–82. doi:10.1111/j.1365-2125.2008.03185.x.
6. Mishchenko OY, Bezditko NV. Estsytalopram – antydepresant novoi heneratsii: vid naukovykh danykh do praktychnoho vykorystannia. *Zdorovia Ukrayny* [Internet]. 2023;(537–538)(1–2):33–5. Ukrainian. [cited 2025 Jul 24]. Available from: <https://health-ua.com/psychiatry/trivozni-rozldi/71871-estcitalopram-antidepresant-novo-generatc-vd-naukovih-danh-do-praktichno>
7. Sartakova OA. Poiednannia tryvohy ta depresii: chomu inodi likuvannia ne dopomahaie? *Ukr Med Chasopys*. 2023;153(1)(T.2 Spetsvypusk):51–4. doi:10.32471/umj.1680-3051.153.241623. Ukrainian.
8. Parmar UI, Puradkar P, Kadam K, Tadavi F, Gajbhiye S, Joshi S, et al. Adherence and ADRs in MDD: An observational study. *Perspect Clin Res*. 2024;15(2):59–65. doi:10.4103/picr.picr_113_23.
9. Al Zaabi MSR, Sridhar SB, Tadross TM. Assessment of incidence, causality, severity, and preventability of suspected adverse drug reactions to antidepressant medications. *J Pharm Bioall Sci*. 2020;12(2):131–8. doi:10.4103/jpbs.JPBS_196_19.
10. Garin N, Sole N, Lucas B, Matas L, Moras D, Rodrigo-Troyano A, et al. Drug related problems: prevalence, risk factors, and interventions. *Sci Rep*. 2021;11(1):883. doi:10.1038/s41598-020-80560-2.
11. Chastang A, Renet S, Corny J, Beaussier H, Petre A, Lillo-Lelouet A, et al. Impact of hospital pharmacist interventions on citalopram/escitalopram with QT-prolonging drugs. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):42–8. doi:10.1007/s11096-018-0724-7.
12. Albayrak A, Başgut B, Bikmaz GA, Karahalil B. Clinical pharmacist assessment of drug-related problems among intensive care unit patients in a Turkish university hospital. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):79. doi:10.1186/s12913-022-07494-5.
13. Del Toro-Pagán NM, Matos A, Bardolia C, Michaud V, Turgeon J, Amin NS. Pharmacist assessment of drug-gene interactions and phenoconversion in depression. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):46. doi:10.1186/s12888-021-03659-4.
14. Dobrea CM, Frum A, Butuca A, Morgovan C, Stoicescu L, Chis AA, et al. Drug-drug interactions of SSRIs: A pharmacovigilance study. *Pharmaceuticals*. 2024;17(10):1278. doi:10.3390/ph17101278.
15. Werremeyer A, Bostwick J, Cobb C, Moore TD, Park SH, Price C, et al. Pharmacists' impact in psychiatry and neurology. *Ment Health Clin*. 2020;10(6):358–80. doi:10.9740/mhc.2020.11.358.
16. Powelet EA, Vaughn SE, Desta Z, Dexheimer JW, Strawn JR, Ramsey LB. ML prediction of escitalopram/sertraline side effects in youth. *Clin Pharmacol Ther*. 2024;115(4):860–70. doi:10.1002/cpt.3184.

Готовність фармацевта здійснювати менеджмент ризиків ліко-пов'язаних проблем при застосуванні есциталопраму (за даними анкетування)

Олександра Черткова¹, Катерина Гоштинар¹

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Corresponding Author:

Kateryna Hoshtynar

Email: katerynahoshtynar@gmail.com

Аннотація: глобальне споживання психотропних препаратів значно зростає, і в Україні ця тенденція особливо посилилася через повномасштабну війну. Есциталопрам, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну, широко застосовується для лікування тривожно-депресивних розладів. Його використання супроводжується ризиком проблем, пов'язаних з ліками, таких як побічні реакції на ліки або лікарська взаємодія, особливо серед вразливих груп населення. Нашою метою було дослідити рівень готовності фармацевтів аптечних закладів до здійснення менеджменту ризиків ліко-пов'язаних проблем при застосуванні есциталопраму. Зважаючи на високі показники його призначення та поширеність побічних реакцій, особливо в умовах поліфармації та коморбідності, ключовим є забезпечення фармацевтичної опіки під час відпуску даного рецептурного препарату. Було проведено опитування у формі онлайн-анкетування із застосуванням 103 фармацевтичних працівників різних аптечних закладів України у період з лютого по квітень 2025 року за допомогою платформи Google Forms. В опитуванні було зібрано дані про професійний досвід, обізнаність про побічні реакції на лікарські засоби та взаємодію з ними, а також про поточну практику консультування. Більшість серед опитуваних фармацевтів (68%) були спеціалісти з досвідом роботи від 1 до 5 років. За результатами встановлено, що майже половина фармацевтів (48,5%) взагалі не консультирують пацієнтів щодо можливих ризиків, пов'язаних із застосуванням есциталопраму. Лише 6,8% респондентів оцінили свій рівень обізнаності щодо потенційних побічних ефектів як високий, тоді як більшість визнали його низьким або середнім. Більшість опитаних (70%) не знають достатньо про ризики лікарських взаємодій при прийомі есциталопраму та третина - щодо можливого подовження інтервалу QT. Основними джерелами інформації для аптечних працівників залишаються пошукові системи, тоді як використання професійних наукових баз даних, такі як PubMed, є обмеженим. Водночас усі респонденти вказали на потребу в подальшому навчанні. Висновки дослідження підкреслюють необхідність впровадження структурованих, цільових освітніх програм для фармацевтів, орієнтованих на сучасні виклики фармакотерапії, а також інтеграції цифрових інструментів, заснованих на доказовій базі. Такий підхід сприятиме підвищенню рівня обізнаності аптечних працівників і посиленню їхньої ролі у профілактиці лікарських проблем, пов'язаних із психотропними засобами, зокрема при застосуванні есциталопраму у пацієнтів з коморбідною патологією при лікуванні тривожно-депресивних розладів. Розглянуто алгоритм дій фармацевта при відпуску препарату, зокрема оцінку ризиків, консультування пацієнтів, фармаконагляд та застосування новітніх інструментів.

Ключові слова: антидепресанти, тривожно-депресивні розлади, міжмедикаментозна взаємодія, помилки застосування ліків, фармацевтична опіка.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC 615.355.01:60**[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.161-167](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.161-167)**

Received: June 07, 2025

Accepted: September 03, 2025

Production of enzymes by biotechnological methods: A review

**Anastasiia Dub, Iuliia Plaskonis, Oksana Barna, Halyna Kozyr,
Iryna Stechyshyn, Mariana Vasenda**

Department of Pharmacy Management, Economics and Technology I. Horbachevsky
Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Corresponding Author:

Iuliia Plaskonis

plaskonis@tdmu.edu.ua

+380679800026

Abstract: enzymes are essential biological catalysts widely utilized in diverse industries such as pharmaceuticals, food processing, biofuels, and environmental technology due to their high specificity, efficiency, and eco-friendliness. With increasing global demand, conventional methods of enzyme extraction have become inadequate, leading to the development of advanced biotechnological approaches. The aim of this review is to analyze contemporary strategies for enzyme production using biotechnological methods, evaluate their benefits and limitations, and explore emerging trends aimed at improving enzyme yield, stability, and industrial applicability. The materials and methods used in this review involved a comprehensive analysis of scientific publications over the past three years obtained from international databases, using keywords such as enzyme production, fermentation, recombinant DNA, and protein engineering. The data were synthesized through critical review of original research, review articles, and industrial reports. Biotechnological enzyme production predominantly relies on microbial systems due to their rapid growth, adaptability, and cost-effective fermentation capabilities. Bacteria, fungi, and yeasts are employed in submerged or solid-state fermentation, offering scalability and precise process control. Genetically engineered microorganisms, particularly *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, and *Pichia pastoris*, are frequently used as expression hosts, enabling high-yield production and post-translational modifications. The review highlights the significance of recombinant DNA technology, emphasizing cloning strategies, vector design, expression optimization, and fusion proteins for improved purification and secretion. Protein engineering techniques such as rational design and directed evolution allow the fine-tuning of enzyme properties, enhancing thermal stability, pH tolerance, and substrate specificity. These advances have had transformative effects on the pharmaceutical sector, enabling efficient drug synthesis and delivery systems, and supporting sustainable production practices across industries. Although plant- and animal-derived enzymes retain specific industrial roles, microbial enzymes remain dominant due to their robustness and efficiency. Fermentation techniques are central to enzyme production, with submerged fermentation favored for its automation potential, and solid-state fermentation offering higher concentrations and lower costs. The integration of synthetic biology, metagenomics, and AI-driven process control is expected to redefine future enzyme production. In conclusion, biotechnological methods have significantly enhanced the feasibility, scalability, and sustainability of industrial enzyme production. Continued innovation in genetic and protein engineering, coupled with process optimization, promises to expand enzyme applications across emerging industrial sectors.

Keywords: [Biotechnology](#), [DNA](#), [Enzymes Recombinant](#), [Fermentation](#), [Protein Engineering](#)

Introduction

Enzymes are biological catalysts that accelerate chemical reactions by lowering the activation energy without being consumed in the process. They play critical roles in physiological processes and industrial applications due to their specificity, catalytic efficiency, and eco-friendly nature. Global demand for enzymes continues to rise, driven by their applications in sectors such as food technology, pharmaceuticals, detergent production, biofuels, and environmental remediation. Traditional extraction of enzymes from natural sources is often costly and inefficient, prompting the development of advanced biotechnological methods for enzyme production.

Biotechnology-based strategies, particularly those employing microbial systems and genetic engineering, have become the cornerstone of modern enzyme manufacturing. These methods enable controlled, scalable, and sustainable production of enzymes with desired properties. This article reviews the current biotechnological approaches for enzyme production, highlighting traditional and modern techniques, advancements in strain improvement, and innovations in process optimization [1].

Aim

The purpose of this review is to analyze contemporary biotechnological methods for enzyme production, evaluate their advantages and limitations, and explore emerging trends that enhance enzyme yield, stability, and functional diversity for industrial applications.

Materials and methods

This review is based on an analysis of scientific literature published over the last three years, retrieved from databases including **PubMed**, **Scopus**, **Web of Science**, and **Google Scholar**. The methods involved critical review of original research articles, review papers, and industrial reports, focusing on microbial sources, genetic engineering approaches, and bioprocess optimization techniques.

Review and discussion

The use of enzymes in industrial sectors has increased substantially due to their high specificity, catalytic efficiency, and environmentally friendly nature. Biotechnological methods, including fermentation and genetic engineering, have

made large-scale production of enzymes feasible and cost-effective. These enzymes are applied in numerous industries to improve process efficiency, product quality, and sustainability. One of these industries is **Pharmaceutical**.

Biotechnologically produced enzymes have transformed pharmaceutical manufacturing by enabling stereospecific reactions, reducing the need for hazardous chemicals, and increasing overall process efficiency.

Enzymes, as essential biological catalysts, can be obtained from a variety of natural sources, each offering specific advantages, limitations, and potential applications in industrial biotechnology. The principal sources for large-scale enzyme production are microorganisms, plants, and animals. [3]. The selection of an appropriate source is guided by factors such as the physicochemical properties of the desired enzyme, production cost, scalability, and the simplicity of downstream purification.

Among the available sources, **microorganisms** are the most extensively exploited for industrial enzyme production due to their distinct benefits over plant and animal systems. Bacteria, fungi, and yeasts are especially preferred because of their rapid proliferation, adaptability to diverse environmental conditions, and suitability for high-yield fermentation processes. Microbial enzymes are typically produced using submerged fermentation (SmF) or solid-state fermentation (SSF), both of which enable precise control of growth parameters and enhanced enzyme output [2, 4].

One major advantage of microbial systems is their cost-effectiveness, as they can be cultivated on low-cost substrates such as agricultural residues and industrial waste. Furthermore, genetic engineering allows for the manipulation of microbial genomes to improve enzyme yield, enhance operational stability under extreme conditions, and modify catalytic characteristics. This adaptability is particularly beneficial for industrial processes conducted under high temperatures, fluctuating pH, or in the presence of organic solvents.

Bacterial strains, such as those from the *Bacillus* genus, are renowned for producing thermostable amylases and proteases, extensively

utilized in the detergent and textile industries. Other genera, including *Pseudomonas* and *Streptomyces*, serve as prolific sources of lipases and cellulases [5]. Fungal microorganisms, particularly filamentous fungi like *Aspergillus* and *Trichoderma*, are highly valued for their ability to secrete substantial amounts of extracellular enzymes such as cellulases, xylanases, and pectinases, which are widely used in food, paper, and biofuel industries.

Yeasts, including *Saccharomyces cerevisiae* and *Pichia pastoris*, are commonly employed in recombinant DNA technology as expression systems for heterologous enzyme production. These eukaryotic hosts provide efficient post-translational modifications while being amenable to large-scale fermentation. Collectively, microbial systems dominate industrial enzyme biotechnology owing to their sustainability, scalability, and broad enzymatic diversity.

Plants remain a traditional but important source of industrial enzymes, where they provide specific catalytic properties that are difficult to replace. According to Cowan and Tombs (2022), examples include amylases derived from barley that are essential for brewing processes, papain obtained from papaya latex widely used as a natural meat tenderizer, and bromelain from pineapple stems, which demonstrates notable anti-inflammatory activity and finds applications in both food technology and pharmaceutical formulations. Beyond their role in food technology, plant-derived enzymes are increasingly significant in the pharmaceutical industry. They are applied not only as active pharmaceutical ingredients but also as auxiliary agents in drug formulation and targeted delivery systems. Their therapeutic potential—ranging from anti-inflammatory effects to digestive and proteolytic functions—underpins the development of innovative medicines and biopharmaceuticals. Moreover, advances in biotechnological production of plant enzymes are improving yield, stability, and scalability, strengthening their relevance for pharmaceutical biotechnology and industrial healthcare solutions [6-9].

Despite these applications, large-scale production of plant-derived enzymes is hampered by several constraints, including

seasonal variability, inconsistent enzyme yield and activity, and the necessity for labor-intensive extraction and purification procedures. While microbial fermentation is generally more efficient, plant enzymes retain relevance in specialized applications where their specific catalytic features are indispensable [8].

Animal tissues and organs also serve as traditional enzyme sources, predominantly in the medical and pharmaceutical sectors. Enzymes such as trypsin, chymotrypsin, and lipase—extracted from the pancreas—are commonly used in digestive therapies and in peptide drug synthesis. Another well-known enzyme of animal origin is rennin (chymosin), obtained from calf stomachs and employed in cheese manufacturing [7].

Nonetheless, the industrial use of animal-derived enzymes has declined considerably due to ethical concerns, risk of disease transmission, supply inconsistencies, and elevated production costs. Furthermore, these enzymes often exhibit lower stability and specificity relative to their microbial counterparts, making them less suitable for industrial-scale use. Nevertheless, they remain important in niche fields such as pharmaceuticals and clinical diagnostics.

Fermentation processes are central to modern enzyme production, leveraging microorganisms as efficient biological factories. The two most prominent methods are **submerged fermentation (SmF)** and **solid-state fermentation (SSF)**, each differing in substrate type, moisture content, and operational parameters, all of which influence productivity and enzyme yield.

SmF involves cultivating microorganisms in a liquid nutrient medium under strictly controlled environmental conditions. This method is widely employed for the production of key industrial enzymes including amylases, proteases, lipases, and cellulases, which find extensive application in food processing, pharmaceuticals, and biofuel [10, 11].

In SmF, microorganisms—typically bacteria or fungi—are cultivated in sterile bioreactors supplied continuously with carbon, nitrogen, minerals, and essential growth factors. Adequate agitation and aeration are critical not only for ensuring oxygen transfer, nutrient distribution, and homogeneity,

but also for maintaining the stringent process control required in pharmaceutical manufacturing. The use of SmF allows real-time monitoring and adjustment of pH, temperature, and oxygen levels, making the method highly scalable and compatible with Good Manufacturing Practice (GMP) standards and automation frequently demanded in pharmaceutical enzyme production for replacement therapy (lactase for lactose intolerance, pancreatin for enzyme deficiency), antibiotics synthesized by microorganisms (*Penicillium* → penicillin), recombinant proteins (insulin, interferons, monoclonal antibodies). (Patel et al., 2023). Furthermore, well-established downstream purification methods, such as centrifugation and filtration, are efficiently applied to recover enzymes with the high purity necessary for pharmaceutical applications. However, SmF also presents several challenges, including high water and energy consumption for aeration and agitation, and greater susceptibility to microbial contamination. In addition, enzymes are often produced in dilute form within large liquid volumes, requiring additional concentration and purification steps—processes that are particularly critical in ensuring the safety, efficacy, and regulatory compliance of pharmaceutical-grade enzyme preparations. [9, 12-13].

SSF serves as an alternative method wherein microorganisms are cultured on moist solid substrates in the absence of free-flowing water. Typical substrates include agro-industrial residues such as wheat bran, rice husk, corn cob, soybean meal, and sugarcane bagasse, which act both as nutrient sources and physical supports.

This technique is particularly effective for cultivating filamentous fungi like *Aspergillus*, *Penicillium*, and *Rhizopus*, which thrive in low-moisture conditions and can efficiently penetrate solid matrices. SSF is especially advantageous for the production of enzymes such as cellulases, xylanases, amylases, and proteases used in the feed, textile, and paper industries [4, 9].

SSF offers several benefits, including low water usage, higher enzyme concentration, and reduced production costs due to the utilization of inexpensive substrates. Nonetheless, the technique faces challenges in process monitoring and control, as parameters such as temperature,

moisture, and oxygen levels may vary unevenly within the solid matrix. Additionally, limited scalability and labor-intensive extraction procedures pose constraints on widespread industrial adoption [14-16].

The advent of recombinant DNA technology has transformed enzyme production by enabling gene manipulation and expression in heterologous hosts. This strategy significantly improves enzyme yield, functional stability, and scalability [17-20]. Common expression hosts include *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae*, and *Pichia pastoris*, each offering unique advantages in terms of growth kinetics and post-translational processing.

Principle of Recombinant Enzyme Production. The process begins with isolating or synthesizing the target gene, which is inserted into a suitable vector—typically a plasmid—designed for replication and expression in the host organism. Advanced cloning techniques such as Gibson assembly and CRISPR/Cas systems ensure precise gene insertion. Vectors contain regulatory elements like promoters, ribosome-binding sites, and selectable markers that facilitate effective transcription, translation, and identification of transformed cells [21].

Gene Cloning and Overexpression. A key benefit of recombinant technology is the ability to overexpress the enzyme-coding gene using inducible promoters, such as the lac promoter in *E. coli* or AOX1 in *P. pastoris*. Codon optimization further enhances expression efficiency by aligning gene codons with host preferences, particularly when expressing genes from thermophilic organisms in mesophilic hosts [22].

Role of Fusion Proteins and Signal Peptides. Fusion tags (e.g., His-tag, GST, MBP) aid in protein solubility, folding, and affinity purification. Signal peptides, such as the α -mating factor from *S. cerevisiae*, direct the recombinant enzyme to the secretory pathway, facilitating extracellular release and simplifying purification [23].

Expression Systems and Their Applications. *E. coli* is widely used for its rapid growth and high expression capability but lacks glycosylation machinery, making it less suitable for complex eukaryotic enzymes. *S. cerevisiae*

and *P. pastoris*, in contrast, provide efficient post-translational modifications and are preferred for secreted or glycosylated enzymes [24].

Protein engineering enables the modification of enzyme structures to enhance their performance under industrial conditions. Given that natural enzymes are often optimized for physiological environments, their functionality may be limited in high-temperature, high-pH, or solvent-rich processes. Two principal strategies—rational design and directed evolution—are employed to overcome these limitations.

This approach relies on detailed structural and mechanistic knowledge, allowing specific amino acid substitutions via site-directed mutagenesis. Structural insights are typically derived from X-ray crystallography, NMR spectroscopy, or computational modeling. Modifications may improve solubility, thermal stability, or alter substrate specificity. For example, lipases have been engineered for increased methanol tolerance in biodiesel synthesis, and cellulases modified for high-temperature biomass hydrolysis.

However, rational design requires comprehensive knowledge of enzyme structure-function relationships, which is not always available, and may yield unpredictable results due to complex intramolecular interactions.

Directed evolution mimics natural selection by generating large libraries of mutated genes and screening for improved variants. Random mutagenesis techniques such as error-prone PCR or DNA shuffling introduce genetic diversity. Promising mutants are iteratively refined through multiple selection cycles.

This method has yielded enzymes with enhanced thermal tolerance, solvent resistance, and catalytic efficiency. Subtilisin proteases and thermostable polymerases are prominent industrial examples. Notably, Frances Arnold received the 2018 Nobel Prize in Chemistry for pioneering this technique, demonstrating its transformative potential in tailoring enzymes for industrial and medical applications.

Conclusions

Biotechnological methods have fundamentally transformed enzyme production, offering scalable, efficient, and sustainable alternatives to traditional extraction techniques.

The use of microbial systems, particularly genetically engineered strains such as *E. coli*, *S. cerevisiae*, and *P. pastoris*, has significantly increased enzyme yield and allowed for fine-tuning of catalytic properties. Fermentation techniques, including submerged and solid-state fermentation, have enabled precise control over production parameters and reduced operational costs. Recombinant DNA technology and advanced cloning strategies have facilitated high-level expression of enzymes with improved stability and specificity. Protein engineering, through rational design and directed evolution, has expanded the functional diversity of enzymes for challenging industrial conditions. While plant and animal enzymes retain niche applications, microbial sources dominate due to their adaptability and productivity. The integration of synthetic biology, metagenomics, and AI-driven process optimization is expected to drive further innovation in this field. Despite some challenges related to regulatory compliance and production scalability, biotechnological enzyme production continues to evolve rapidly.

Financing

This study did not receive external funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Consent to publication

All authors have got consent to publication of this article.

ORCID ID and authors contribution

[0000-0002-6945-2422](#) (A, B, C, D)

Anastasiia Dub

[0000-0001-5299-1879](#) (A, B, C, D, E, F)

Iuliia Plaskonis

[0000-0002-5047-1359](#) (A, D, E, F) Oksana

Barna

[0000-0002-4466-5157](#) (A, B, C, D) Halyna

Kozyr

[0000-0002-5360-2780](#) (A, B, E, F) Iryna

Stechyshyn

[0000-0002-1548-0145](#) (A, B, C, F) Mariana

Vasenda

A – Research concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article

REFERENCES

1. Martin B**, Smith A.** Recent progress in key lignocellulosic enzymes: Enzyme discovery, molecular modifications, production, and enzymatic biomass saccharification. *Bioresour Technol.* 2022;363:127986. doi:10.1016/j.biotech.2022.127986.
2. Mao S**, Jiang J**, Xiong K**, Chen Y*, Yao Y, Liu L, Liu H, Li X.** Enzyme Engineering: Performance Optimization, Novel Sources, and Applications in the Food Industry. *Foods.* 2024;13(23):3846. doi:10.3390/foods13233846.
3. Dai Y**, Chen Y**, Lin X**, Zhang S.** Recent Applications and Prospects of Enzymes in Quality and Safety Control of Fermented Foods. *Foods.* 2024;13(23):3804. doi:10.3390/foods13233804.
4. Zimo J.** Advances in Microbial Enzyme Engineering for Biotechnological Applications. *J Microb Biochem Technol.* 2023;15:559. doi:10.35248/1948.5948.23.15.559.
5. Korsa G, Konwarh R, Masi C, Abate A, Setegn H. Microbial cellulase production and its potential application for textile industries. *Ann Microbiol.* 2023;73(4):13–22.
6. Kiribayeva A, Mukanov B, Silayev D, Akishev Z, Ramankulov Y, Khassenov B. Cloning, expression, and characterization of a recombinant xylanase from *Bacillus sonorensis* T6. *PLoS ONE.* 2022;17(3): e0265647.
7. Cowan DA, Tombs MP. Industrial enzymes. *Biotechnol Sci Bus.* 2022;67(4):319–50.
8. Yan X, Liu X, Zhao C, Chen GQ. Applications of synthetic biology in medical and pharmaceutical fields. Signal transduction and targeted therapy. 2023 May 11;8(1):199.
9. Patel NY, Baria DM, Pardhi DS, Yagnik SM, Panchal RR, Rajput KN, Raval VH. Microbial enzymes in pharmaceutical industry. In *Biotechnology of microbial enzymes* 2023 Jan 1 (pp. 375-403). Academic Press.
10. Zubair M, Sultan HM, Ghazanfar S, Khalid S, Rehman MZ, Islam A, Ashique S. Advances in the Production of Recombinant Protease through Expression Systems: An Updated Review. *Current Enzyme Inhibition.* 2025.
11. Upadhyaya C, Patel H, Patel I, Upadhyaya T. Extremophilic Exopolysaccharides: Bioprocess and Novel Applications in 21st Century. *Fermentation.* 2025 Jan 2;11(1):16.
12. Özışık B. Bacterial Polygalacturonase Production Using Apple Pomace by Submerged Fermentation (Master's thesis, Middle East Technical University (Turkey)).
13. Amin AA, Olama ZA, Ali SM. Characterization of an isolated lactase enzyme produced by *Bacillus licheniformis* ALSZ2 as a potential pharmaceutical supplement for lactose intolerance. *Frontiers in Microbiology.* 2023 Sep 13;14:1180463.
14. Zambrano KH, Villafuerte CD, Delgado ER. Effect of Solid-state Fermentation Parameters on Growth of Interest and Environmental Enzyme Production with *Aspergillus niger*. *Orbital: The Electronic Journal of Chemistry.* 2023 Oct 13:176-83.
15. Patel C**, Kumar D.** Bioprospecting of microbial enzymes: current trends in industry and healthcare. Springer Rev. 2022; Author(s), under exclusive licence to Springer Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature.
16. Atiku YM, Abdulsalam S, Mohammed J, Ahmed SI. Conversion of Cellulosic Biomass to Bioethanol through Fermentation Using Native Microorganisms: A Review. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management.* 2023 Sep 3;27(8):1651-64.
17. Zuhri AR, Wilda S. An Overview of Lactase Enzyme: Microbial Sources, Substrate Range, Fermentation Approaches, Extraction Techniques, and Industrial Applications. *Journal of Integrative Natural Science.* 2024 Nov 15;1(1):1-9.
18. Ganjoo A, Babu V. Recombinant amidases: recent insights and its applications in the production of industrially important fine chemicals. *Molecular Biotechnology.* 2025 Mar;67(3):910-24.
19. Yavari-Bafghi M, Amoozegar MA. Pharmaceutical applications of halophilic enzymes. *Heliyon.* 2025 Feb 28;11(4).
20. Deng W, Zhao Z, Zou T, Kuang T, Wang J. Research advances in fusion protein-based drugs for diabetes treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2024 Dec 31:343-62.
21. Ehsasatvatan M, Baghban Kohnehrouz B. A new trivalent recombinant protein for type 2 diabetes mellitus with oral delivery potential: design, expression, and experimental validation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2024 Mar 9:1-6.
22. Tsybruk TV, Kaluzhskiy LA, Mezentsev YV, Makarieva TN, Tabakmaher KM, Ivanchina NV, Dmitrenok PS, Baranovsky AV, Gilep AA, Ivanov AS. Molecular Cloning, Heterologous Expression, Purification, and Evaluation of Protein–Ligand Interactions of CYP51 of *Candida krusei* Azole-Resistant Fungal Strain. *Biomedicines.* 2023 Oct 24;11(11):2873.
23. Jayakrishnan A, Wan Rosli WR, Tahir AR, Razak FS, Kee PE, Ng HS, Chew YL, Lee SK, Ramasamy M, Tan CS, Liew KB. Evolving paradigms of recombinant protein production in pharmaceutical industry: a rigorous review. *Sci.* 2024 Jan 31;6(1):9.
24. Sodoyer R. Expression systems for the production of recombinant pharmaceuticals. *BioDrugs.* 2004 Jan;18(1):51-62.

Виробництво ферментів біотехнологічними методами: огляд

Анастасія Дуб, Юлія Плаконіс, Оксана Барна, Галина Козир,
Ірина Стечишин, Мар'яна Васенда

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна.

Corresponding Author:

Iuliia Plaskonis
plaskonis@tdmu.edu.ua
+380679800026

Анотація: ферменти є незамінними біологічними каталізаторами, які широко застосовуються в різних галузях промисловості, зокрема у фармації, харчовій промисловості, виробництві біопалива та екотехнологіях, завдяки високій специфічності, ефективності та екологічності. Зі зростанням глобального попиту традиційні методи отримання ферментів стали недостатніми, що зумовило розвиток сучасних біотехнологічних підходів. Метою даного огляду є аналіз сучасних стратегій біотехнологічного виробництва ферментів, оцінка їхніх переваг і недоліків, а також вивчення новітніх тенденцій, спрямованих на підвищення виходу, стабільності та промислової застосовності ферментів. Матеріали й методи огляду базувалися на всебічному аналізі наукових публікацій останніх трьох років, отриманих з міжнародних баз даних за ключовими словами: виробництво ферментів, ферментація, рекомбінантна ДНК, білкова інженерія. Дані були узагальнені шляхом критичного аналізу оригінальних досліджень, оглядових статей та галузевих звітів. Біотехнологічне виробництво ферментів переважно ґрунтуються на використанні мікроорганізмів, завдяки їх швидкому росту, адаптивності та рентабельності ферментаційних процесів. Бактерії, гриби та дріжджі використовуються в зануреній або твердофазній ферментації, що забезпечує масштабованість та точний контроль процесу. Генетично модифіковані мікроорганізми, зокрема *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* та *Pichia pastoris*, часто використовуються як експресійні системи, що дає змогу отримувати високі виходи ферментів із посттрансляційними модифікаціями. В огляді підкреслюється значення технології рекомбінантної ДНК, з акцентом на стратегії клонування, конструкцію векторів, оптимізацію експресії та використання злитих білків для покращення очищення та секреції. Методи білкової інженерії, зокрема раціональний дизайн і спрямована еволюція, дають змогу тонко налаштовувати властивості ферментів, підвищуючи їх термостабільність, толерантність до pH та специфічність до субстрату. Ці досягнення суттєво вплинули на фармацевтичну галузь, забезпечуючи ефективний синтез лікарських засобів і систем доставки, а також підтримуючи стабільний характер виробництва в різних галузях. Незважаючи на наявність промислових ніш для ферментів рослинного та тваринного походження, мікробні ферменти залишаються домінантними завдяки своїй надійності та ефективності. Методи ферментації є центральними для виробництва ферментів, причому занурена ферментація є країною завдяки своєму потенціалу автоматизації, а твердофазна ферментація пропонує вищі концентрації та нижчі витрати. Інтеграція синтетичної біології, метагеноміки та управління процесами на основі штучного інтелекту очікувано визначатиме майбутнє ферментативного виробництва. Отже, біотехнологічні методи значно підвищили доцільність, масштабованість і стабільність промислового виробництва ферментів. Подальші інновації в галузі генетичної та білкової інженерії разом з оптимізацією процесів сприятимуть розширенню застосування ферментів у нових промислових секторах.

Ключові слова: біотехнологія, ДНК, рекомбінантні ферменти, ферментація, білкова інженерія.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

MEDICAL PSYCHOLOGY / МЕДИЧНА ПСИХОЛОГІЯ

UDK 617.753.2-036.8:519.91:616.89-008.19

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.168-175](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.168-175)

Received: December 11, 2025

Accepted: June 14, 2025

Emotional, intellectual, and communicative characteristics of myopic patients with different levels of anxiety/depression**Volodymyr Drozdov**

British Ophthalmological Center, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Volodymyr Drozdov

E-mail: vladimirandco@gmail.com

Abstract: myopia has been traditionally viewed as a consequence of the interplay between genetic, ethnic, and environmental risk factors. This disease affects people's psychological development. The aim – is to assess the peculiarities of emotional, intellectual, and communicative character traits of the person left with myopia in various manifestations of anxiety and depression. 200 patients with moderate myopia and mild myopic astigmatism in both eyes were examined. The «Kettel Test» was used to study the characteristics of the patient's character, and the Hospital Anxiety and Depression Scale was used to identify the levels of depression and anxiety. Methods of mathematical statistics were used for mathematical processing of the research results. The main characteristics of communicative features of patients with myopia are outgoing, supportive, somber, prudent, uninhibited, bold, docile, submissive, suspicious, private, shrewd, and self-sufficient. The main intellectual features of people with myopia are imaginative, close-minded, and traditional. The main emotional features of people with myopia are stable, calm, conscientious, apprehensive, organized, precise, stressed, and tough-minded. Patients with myopia and middle-level anxiety/depression were more close-minded, traditional, and tough-minded. Persons with a high level of anxiety/depression were more reserved, detached, somber, prudent, trusting, outgoing, social, and concrete thinkers. Determination of the prevalence of anxiety and depression, characterological features of patients with myopia if they are present, and compliance features of such patients should be the basis of their rehabilitation programs. Determination of emotional, intellectual, and communicative features of patients with myopia should be based on the study of etiopathogenetic factors of the formation of nosogenies of this pathology and the development of conceptual approaches to rehabilitation, improving their quality of life.

Keywords: [Anxiety](#); [Astigmatism](#); [Character](#); [Depression](#); [Myopia](#); [Mental Health](#); [Temperament](#)

Introduction

Myopia, as one of the important problems of the healthcare system, significantly changes the lives of patients [1]. At the age of 40 years, 1,00 diopters of myopia are present in 27% of the population of Western Europe, and 5,00 diopters – in about 4,6% [2].

Myopia has been traditionally viewed as a consequence of the interplay between

genetic, ethnic, and environmental risk factors [3, 4]. Myopia affects people's psychological development [5]. A recent study [5] indicates, that as a unique psychological characteristic that distinguishes it from each other, personality was also associated with myopia. Most patients with myopia are mainly introverted personality and have emotional personalities, but some studies have shown that myopia patients do not have

personality traits that are significantly different from ordinary people [5].

A recent study [6] indicates that vision loss due to retinal damage significantly limits everyday activities such as recognizing faces, reading, or mobility. Vision loss is often irreversible and rapidly progressive, leaving patients stressed due to anxiety and fear, depression, and social isolation [6].

The attention of many researchers was focused on the personal traits of people with myopia. J. Dobson, 1949 [7] analyzed the emotional background of myopia and the relationship between refractive error and temperament and character properties. R. Lanyon and J. Giddings, 1974 [8] indicated, that myopic patients were introverted, shy and self-centered, less sociable. They had few friends, they often did mental work at home. Kalkan Akcay E et al., 2015 tried to evaluate the differences in temperament and character properties in patients with myopia [9]. Compared to normal patients, those with myopia had low rates for purposefulness, as well as a low-order scale of self-directedness, empathy, helpfulness, compassion, and cooperativeness [9]. As van de Berg R. et al., 2008 wrote, the long-held view that myopic persons were introverted [10]. There were a correlation between intellectual abilities (IQ) and myopia, rather than personality and myopia [10]. The objective of one study consists of determining whether personality factors or/and mental ability (FV/FR) will predict myopia independently of the potentially confounding variables of sex, and age [11]. However, to this day, emotional, intellectual, and communicative character traits remain not fully explored, with myopia in various manifestations of anxiety and depression.

Aim

The aim – to assess the peculiarities of emotional, intellectual and communicative character traits of the person left with myopia in various manifestations of anxiety and depression.

Materials and methods

200 patients with myopia were examined at the British Ophthalmological Center in Kyiv during the 2022-2024 years. The clinical diagnosis of myopia was established by the IMI – Clinical Management Guidelines Report [3], and Myopia

control strategies recommendations from the 2018 WHO/IAPB/BHVI Meeting on Myopia [12]. All the studies were conducted according to implemented guidelines in consideration of GCP-ICH and the Declaration of Helsinki, 2013 [13]. All patients signed the «Informed Voluntary Consent of the Patient for Diagnostics, Treatment and Operation and Analgesia» [14, 15].

200 patients with moderate myopia and mild myopic astigmatism in both eyes were examined. 58 men and 142 women aged $29,3 \pm 0,44$ years participated in the study. Independent distance visual acuity of the patients was $0,13 \pm 0,011$ IU, and the maximum corrected visual acuity was $0,87 \pm 0,10$ IU. The optical indicators of the eye were determined in conditions of cycloplegia using autorefractometry. Spherical refraction was $-3,39 \pm 0,126$ Dptr., and cylindrical $-0,65 \pm 0,035$ Dptr; length of the anterior-posterior axis of the eye $-25,06 \pm 0,059$ mm; thickness of the cornea in the central point $-545,87 \pm 1,55$ μ m.

The «Kettel Test» was used to study the characteristics of the patient's character [16], and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) – to assess the levels of anxiety and depression [17]. Depending on the level of anxiety/depression according to HADS, all examined patients were divided into 3 groups: the 1st group included 40 people (with a normal level of anxiety – 5,3 [3,6; 7,5] points), the 2nd group involved 100 examined (with subclinical anxiety/depression – 9,2 [7,7; 10,8] points), the 3rd group was made up of 60 patients (with clinically pronounced anxiety/depression – 11,0 [10,9; 13,4] points).

The data were thoroughly analyzed using statistical methods [18]. An analysis of the distribution was carried out for each studied feature. Student's t-test was used to assess differences in sample populations that had a normal distribution. For sample populations whose distribution differed from normal, Mann-Whitney U-test was used. When the distribution of quantitative features was different from normal, the median and interquartile range were determined (Me (25,0%; 75,0%)) [18].

Results

The «Kettel Test» is a comprehensive study of personality character [16]. The «Kettel

Test» evaluates various aspects of behavior, interactions with others, and other personal traits. These factors include such characteristics as emotional stability, extroversion, punctuality. Based on qualitative and quantitative analysis of the content and relationship of personal factors, the following blocks can be distinguished: communicative properties and features of

interpersonal interaction – factors A, H, F, E, Q2, N, L; intellectual features – factors B, M, Q1; emotional-volitional peculiarities – factors C, G, I, O, Q3, Q4 [16].

The assessment of communicative, intellectual and emotional-volitional features of patients with myopia is presented in Table 1; Fig. 1. and Fig. 2.

Table 1. Peculiarities of communicative, intellectual and emotional-volitional character traits of patients with myopia, Me (25,0%; 75,0%)

Features	Character traits (points)	Patients with myopia		
		1st group	2nd group	3rd group
Communicative	A-warmth	7 [4; 8]	7 [5; 8]	6 [5; 7]*
	H- social assertiveness	6 [5; 7]	7 [5; 8]*	6 [6; 8]***
	F- liveliness	5 [3; 6]	5 [4; 7]	4 [3; 7]
	E- aggressiveness	5 [4; 7]	5 [5; 7]	5 [4; 6]
	L- paranoia	7 [4; 8]	7 [4; 8]	6 [4; 7]
	N-introversion	6 [4; 7]	5 [4; 6]	6 [5; 7]
	Q2- independence	6 [4; 7]	6 [4; 7]	5 [1; 5]
Intellectual	B- intellect	7 [5; 8]	7 [5; 8]	6 [3; 7]
	M- abstractness	6 [5; 7]	7 [5; 7]	6 [4; 7]
	Q1- openmindedness	4 [1; 5]	4 [1; 5]	4,5 [5; 9]
Emotional	C- emotional stability	6 [5; 8]	7 [4; 8]	7 [4; 8]
	G-dutifulness	7 [6; 8]	7 [6; 8]*	7 [3; 8]
	I- sensitivity	5 [3; 4]	5 [3; 7]	5 [4; 6]
	O- anxiety	5 [4; 6]	6 [4; 7]	6 [5; 8]***
	Q4- tension	5 [3; 6]	6 [4; 6]	6 [4; 7]***
	Q3- perfectionism	7 [6; 8]	7 [6; 8]	7 [4; 8]

Note: comparison was made between the 1st and 2nd; the 1st and 3rd groups

* – p<0,05; *** – p<0,001.

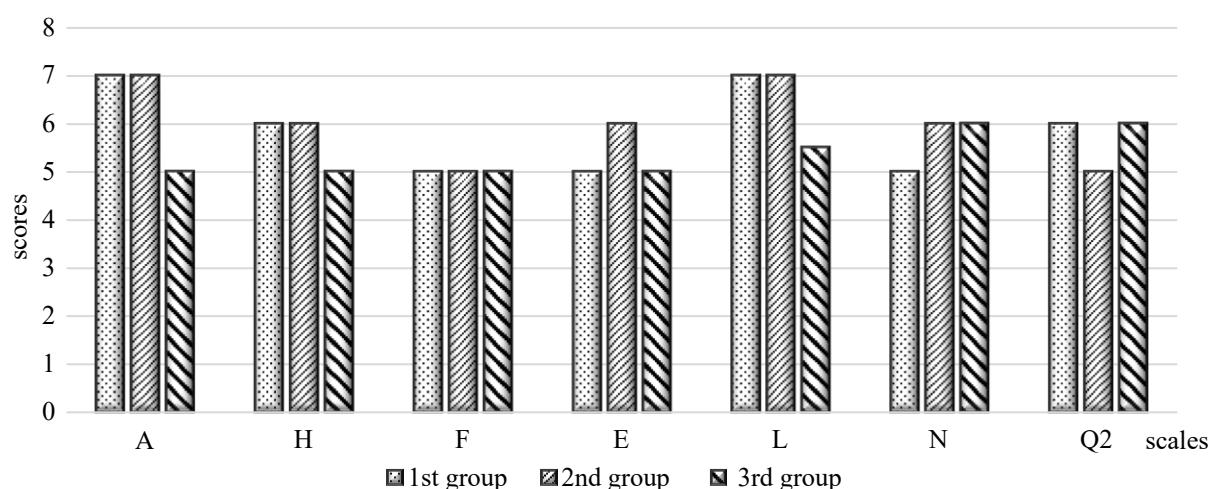


Fig. 1. Intellectual traits of people with myopia

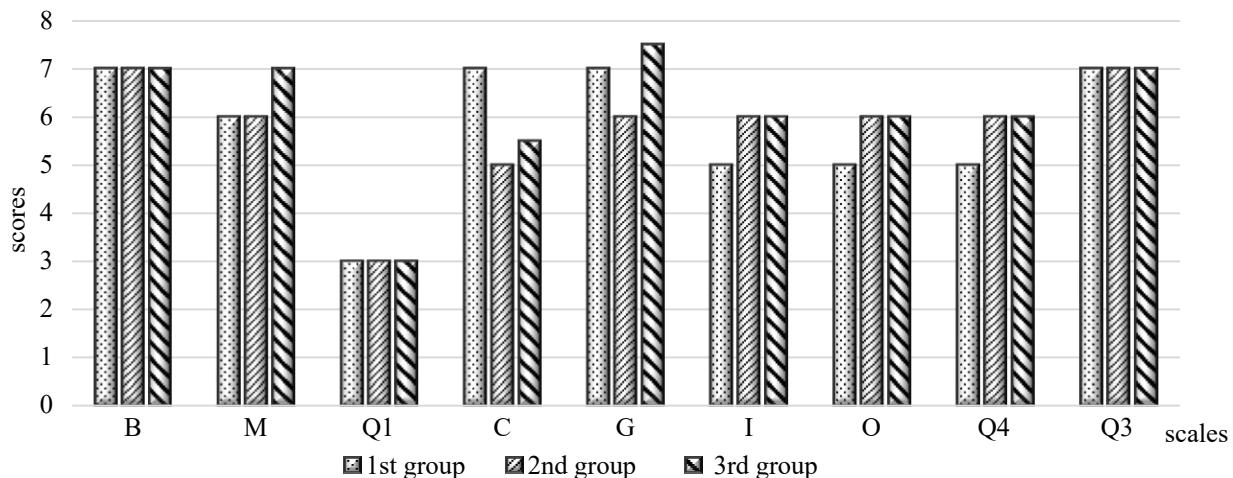


Fig. 2. Communicative and emotional traits of people with myopia

People with myopia crave closeness and communication, care and compassion. They are usually friendly, sociable, pleasant, active (+A). They often enjoy the opportunity to overcome obstacles, and seek to be the center of attention (+H). They are jealous, withdrawn, dreamy, firm, irritable, independent (+L). These people are almost always reserved, insightful, and polite. They can correctly assess people or situations (+N). To a greater extent, they are lonely, resourceful individualists; they try to depend on their strengths and resources, rather than on others (+Q2). But at the same time, they are often described as serious and reserved (-F). They are very compliant, soft, dependent, easily irritated, avoid leadership, submit, and must be managed (-E) (Fig. 1).

Compared to individuals in the 1st group, patients with a high level of anxiety/depression (the 3rd group) have significantly lower results on the warmth (A), liveliness (F), paranoia (L), and independence (Q2) scales, while individuals of the 2nd group – on the introversion (N) scale (Fig. 1).

The main characteristics of communicative features of patients with myopia include outgoing, supportive, somber, prudent, uninhibited, bold, docile, submissive, suspicious, private, and shrewd.

Such individuals make practical, pragmatic and realistic decisions. When obstacles arise, they are usually adaptable, mature and calm (+B). These patients are absorbed in their own ideas and do not pay attention to others (+M).

These people are conservatives who respect tradition (-Q1) (Fig. 2).

Compared to individuals in the 1st group, patients of the 2nd and 3rd groups have significantly lower results on the Q1-openmindedness, and persons with a high level of anxiety/depression (the 3rd group) have significantly lower results on the B-intellect (Fig. 2).

That is, the intellectual features of people with myopia are stable, calm, imaginative, close-minded, and traditional.

These patients focused on practical, pragmatic, and realistic solutions. When solving problems, they are usually well-adapted, mature, and calmly respond to challenges (+C). All people with myopia are adaptable, conscientious, and highly moral (+G). They are insecure, agitated, almost always feel guilty, and worry about little things (+O) (Fig. 2).

They are self-disciplined, well-organized and goal-oriented, obsessive and strong-willed (+Q3). All of the examined patients adopt and conscientiously follow society's accepted standards of behavior. They are self-disciplined, well-organized, thorough, attentive to detail, and goal-oriented. They may also be described as compulsive, socially precise, and have exacting willpower (+Q4). They are practical, objective and unsentimental, tough, rude and self-confident (-I) (Fig. 2).

Compared to individuals in the 1st group, patients of the 2nd and 3rd groups have significantly lower results on I-sensitivity, and

persons with a high level of anxiety/depression (the 3rd group) have the lowest results on Q3-perfectionism and Q4-tension (Fig. 2).

That is, the emotional features of people with myopia are stable, calm, conscientious, apprehensive, organized, precise, stressed, and tough-minded.

Discussion

The «Kettle test» has been used in the development of other Big Five factor models. In the Big Five factor model, the independence factor is organized around the assertiveness traits. That is, the global independence factor is determined by the dominance traits (extraversion/introversion-responsiveness, low anxiety/high anxiety-emotional stability, firmness/receptiveness-intelligence/culture, independence/yielding-agreeableness, self-control/lack-restraint/reliability) [19].

Several studies have found that openness and high IQ are associated with myopia [8-10], but others have not found such patterns [20, 21]. Rosanes MB., 1967 showed that patients with both myopia and hyperopia had a fairly low level of anxiety [22]. The manifestation of anxiety in patients with myopia is a decrease in motor activity and in patients with hyperopia – an increase [22].

Kalkan Akcay E. et al., 2015 [9] showed that patients with refractive errors were less compassionate and more egocentric. Patients with myopia and astigmatism were more dependent, helpful, and independent than normal myopic patients, while hyperopic patients had more compatible secondary characteristics and less empathy [9].

Seitler B.N. et al., 2009 [23] suggested that myopia is the result of protective mechanisms against stress, which leads to a violation of refraction. Stress causes a state of anxiety in people with myopia, and they feel that they are unable to cope with stress. Rodríguez Uña I. et al., 2015 [11] studying the interdependence between the sphere defect and 5 leading personality traits, showed that such features as neuroticism, extraversion, openness, kindness, and responsibility did not have statistically significant correlations. When comparing high myopic subjects to the non-high myopic ones,

there were significant differences between the 2 groups in terms of the associated pathology, received treatment, and the level of studies. There were no differences in the variables of personality: neuroticism, extroversion, openness, kindness, and responsibility [11].

Among younger adolescents (13-14 years of age) with myopia there was a significantly higher incidence of pathological intensification of anxiety as a constant trait. After taking into account the distribution of gender, there was a higher level of trait anxiety in the group of boys with myopia than in the control group aged 13-17 years and 13-14 years. There was also a higher level of trait anxiety detected in males than in females [24].

Gulyi Y. I., Nauchitely O. D., Dolgopolkova O. V., 2018 showed that the relationship between self-esteem and the behavioral component of the “I-concept” of a person with myopia has not yet been sufficiently studied [25]. A patient with myopia most often uses “denial” as a mechanism of psychological defense; when resolving conflicts, he resorts to “cooperation” [25].

Determination of emotional, intellectual, and communicative features of patients with myopia should be the basis of the study of etiopathogenetic factors of the progression of this pathology and the development of conceptual approaches to the rehabilitation of such patients, improvement of their quality of life.

Conclusions

The main characteristics of communicative features of patients with myopia are outgoing, supportive, somber, prudent, uninhibited, bold, docile, submissive, suspicious, private, shrewd, and self-sufficient. The main intellectual features of people with myopia are imaginative, close-minded, and traditional. The main emotional features of people with myopia are stable, calm, conscientious, apprehensive, organized, precise, stressed, and tough-minded. Patients with myopia and middle-level of anxiety/depression were more close-minded, traditional, and tough-minded. Persons with a high level of anxiety/depression were more reserved, detached, somber, prudent, trusting, outgoing, social, and concrete thinkers. Determination of the prevalence of anxiety and depression,

characterological features of patients with myopia if they are present, compliance features of such patients should be the basis of their individual rehabilitation programs.

Prospects for further research

Prospects for further research will be the study of the personal characteristics of patients with myopia, the pathopsychological diagnosis of their mental and behavioral disorders, the study of the etiopathogenesis of the formation of nosogenies in myopia, and the development of an algorithm for the diagnosis and combined treatment of myopia in the presence of nosogenies.

Strengths and limitations

This study provides important information on emotional-volitional, communicative and intellectual characteristics in individuals with myopia and various manifestations of anxiety/depression in one medical center. However, the study design, small sample size, screening methods for diagnosing anxiety/depression limit the representativeness of the results. Further studies with a more in-depth pathopsychological diagnosis are needed to clarify the results of the studies and the factors that influence the emotional-volitional, communicative and intellectual properties of individuals with myopia, and ultimately the possibility of effective rehabilitation after surgical interventions.

Funding and conflict of interest

No special funding was provided for this study. The Drozdov V. has no conflict of interest to declare.

Conflict of interest

The author declares that there are no potential or apparent conflicts of interest related to the manuscript.

Consent to publication

The author has reviewed the manuscript and has consented to its publication.

ORCID and contributionship:

[0000-0001-6565-5858](https://orcid.org/0000-0001-6565-5858) (A,B,C,D,E,F) Volodymyr Drozdov

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

Compliance with ethical requirements

In this publication, Drozdov V. adhered to the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects outlined in the World Medical Association's Declaration of Helsinki and current Ukrainian regulations. The study protocol was approved by the ethics committee of the National Medical University named after O.O. Bogomolets, Ministry of Health of Ukraine. The written informed consent was obtained from all the patients.

REFERENCES

1. Michalski A, Rogaczewska M, Maleszka-Kurpiel M, Stopa M. Pharmacological Myopia Control Influence on Quality of Life and Psyche among Adolescents. *J Clin Med.* 2020 Dec 3;9(12):3920. doi: 10.3390/jcm9123920.
2. Kempen JH, Mitchell P, Lee KE, Tielsch JM, Broman AT, Taylor HR, Ikram MK, Congdon NG, O'Colmain BJ; Eye Diseases Prevalence Research Group. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch Ophthalmol.* 2004 Apr;122(4):495-505. doi: 10.1001/archopht.122.4.495.
3. Gifford KL, Richdale K, Kang P, Aller TA, Lam CS, Liu YM, Michaud L, Mulder J, Orr JB, Rose KA, Saunders KJ, Seidel D, Tideman JWJ, Sankaridurg P. IMI - Clinical Management Guidelines Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019 Feb 28;60(3):M184-M203. doi: 10.1167/iovs.18-25977.
4. Güemes-Villahoz N, Gómez de Liano R, Porras Ángel P, Talavero González P, Bella Gala R, Martín García B, Burgos Blasco B, Hernández García E, Chamorro Herrera M, Hernández-Verdejo JL, Ruiz-Pomeda A. Lifestyle Factors in Myopic Spanish Children. *Children (Basel).* 2024 Jan 23;11(2):139. doi: 10.3390/children11020139.
5. Wang Yi-Yi., Yang Zh-N., Bi Ai-L., Bi H-Sh. Research status of personality factors of myopia. *Guoli Yanke Zazhi,* 2019;19(7):1150-1153. doi.org/10.3980/j.issn.1672-5123.2019.7.15
6. Sabel BA, Wang J, Cárdenas-Morales L, Faiq M, Heim C. Mental stress as a consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for preventive and personalized medicine. *EPMA J.* 2018 May 9;9(2):133-160. doi: 10.1007/s13167-018-0136-8.
7. Dobson JP. Emotional background of myopia. *J Aviat Med.* 1949 Oct;20(5):365-70. PMID: 15390378.

8. Lanyon RI, Giddings JW. Psychological approaches to myopia: a review. *Am J Optom Physiol Opt.* 1974 Apr;51(4):271-81. doi: 10.1097/00006324-197404000-00006.
9. Kalkan Akcey E, Canan F, Simavli H, Dal D, Yalniz H, Ugurlu N, Gecici O, Cagil N. Effect of refractive error on temperament and character properties. *Int J Ophthalmol.* 2015 Feb 18;8(1):72-6. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.13.
10. van de Berg R, Dirani M, Chen CY, Haslam N, Baird PN. Myopia and personality: the genes in myopia (GEM) personality study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Mar;49(3):882-6. doi: 10.1167/iovs.07-0930.
11. Rodríguez Uña I, Pérez Bartolomé F, Urriés Ortiz M, Arriola Villalobos P, Bermúdez Vallecilla M, Fernández-Vega Cueto L, Martín Villaescusa C, Marticorena Álvarez P. Study of the relationship between myopia and personality. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2015 Aug;90(8):365-72. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2015.01.005.
12. Ang M, Flanagan JL, Wong CW, Müller A, Davis A, Keys D, Resnikoff S, Jong M, Wong TY, Sankaridurg P. Review: Myopia control strategies recommendations from the 2018 WHO/IAPB/BHVI Meeting on Myopia. *Br J Ophthalmol.* 2020 Nov;104(11):1482-1487. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-315575.
13. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
14. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny «Pro zatverdzhennya form pervynnoyi oblikovoyi dokumentatsiyi ta Instruktsiy shchodo yikh zapovnennya, shcho vykorystovuyt'sya u zakladakh okhorony zdorov'ya nezalezhno vid formy vlasnosti ta pidporyadkuvannya» vid 14 lyutoho 2012 roku N 110. <http://search.ligazakon.ua/doc2.nsf/link1/RE20974Z.html> (in Ukrainian)
15. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrayiny «Unifikowany klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnnoyi (spetsializovanoyi), tretynnnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy porushennya refraktsiyi ta akomodatsiyi: miopiya, hipermetropiya, astyhmazm, anizometropiya, presbiopiya, porushennya akomodatsiyi, ambliopiya, keratokonus, kontaktna korektsiya zoru» vid 08.12.2015 № 827 https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_827_ykpmu_porref.pdf (in Ukrainian)
16. Cattell, H. E. P., & Mead, A. D. (2008). The Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF). In G. J. Boyle, G. Matthews, & D. H. Saklofske (Eds.), *The SAGE handbook of personality theory and assessment*, Vol. 2. Personality measurement and testing (pp. 135–159). Sage Publications, Inc. <https://doi.org/10.4135/9781849200479.n7>
17. Hospital'na shkala tryvozhnosti ta depresiyi (HADS) URL: <https://ockph.te.ua/node/1395> (in Ukrainian).
18. Babak V.P., Biletskiy A.YA., Pristavka O.P., Pristavka P.O. (2001). Obrabotka dannykh yavlyayetsya statisticheskoy. K.: MIVVTS, 388 (in Ukrainian).
19. McCrae RR, John OP. An introduction to the five-factor model and its applications. *J Pers.* 1992 Jun;60(2):175-215. doi: 10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x
20. Bullimore MA, Conway R, Nakash A. Myopia in optometry students: family history, age of onset and personality. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1989 Jul;9(3):284-8. doi: 10.1111/j.1475-1313.1989.tb00907.x.
21. Cooke CA, Cooper C, Dowds E, Frazer DG, Jackson AJ. Keratoconus, myopia, and personality. *Cornea.* 2003 Apr;22(3):239-42. doi: 10.1097/00003226-200304000-00011.
22. Rosanes MB. Psychological correlates to myopia compared to hyperopia and emmetropia. *J Proj Tech Pers Assess.* 1967 Oct;31(5):31-5. doi: 10.1080/0091651X.1967.10120413.
23. Seitler BN. Separation-individuation issues and castration anxiety: their curious influence on the epigenesis of myopia. *Am J Psychoanal.* 2009 Sep;69(3):221-37. doi: 10.1057/ajp.2009.14.
24. Łazarczyk JB, Urban B, Konarzewska B, Szulc A, Bakunowicz-Łazarczyk A, Żmudzka E, Kowzan U, Waszkiewicz N, Juszczyszyn-Zajkowska K. The differences in level of trait anxiety among girls and boys aged 13-17 years with myopia and emmetropia. *BMC Ophthalmol.* 2016 Nov 14;16(1):201. doi: 10.1186/s12886-016-0382-2.
25. Gulyi, Y. I., Nauchytel, O. D., & Dolgopolova, O. V. (2018). Features of the interconnection between self-esteem and behavioral component of "I-concept" of personality with an anomaly of refraction (on the example of myopia). *Psychological Counseling and Psychotherapy*, (9), 63-69. <https://doi.org/10.26565/2410-1249-2018-9-08>

The results of the study were obtained by the authors during the research work of the Department of Ophthalmology of National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine «Improving diagnosis and treatment of pathology of the retina and optic nerve vascular, traumatic and endocrine genesis» (state registration № 0120U100810; term: 2021-2023 years).

Емоційні, інтелектуальні та комунікативні особливості хворих на міопію з різним рівнем тривоги/депресії

Володимир Дроздов

Британський офтальмологічний центр, Київ, Україна

Corresponding Author:

Volodymyr Drozdov

E-mail: vladimirandco@gmail.com

Анотація: міопію традиційно розглядають як наслідок взаємодії між генетичними, етнічними та екологічними факторами ризику. Це захворювання негативно впливає на психогігічний розвиток людини. Мета – оцінити особливості емоційних, інтелектуальних та комунікативних рис характеру людини з міопією при різних проявах тривоги та депресії. 200 хворих з міопією середнього ступеня та міопічним астигматизмом обох очей легкого ступеня було обстежено. Особливості характеру пацієнтів вивчались за допомогою «Тесту Кеттела», а рівні тривожності та депресії – із використанням Госпітальної шкали тривоги та депресії. Математичну обробку результатів дослідження проводили з використанням методів математичної статистики. Основними комунікативними особливостями пацієнтів з міопією є комунікабельність, підтримка, розважливість, розкутість, сміливість, служняність, покірливість, підозрілість, закритість, проникливість, самодостатність. Провідними інтелектуальними особливостями осіб з міопією є мрійливість, замкнутість і традиційність. Головними емоційними рисами людей з міопією є стабільність, спокій, свідомість, побоювання, організованість, точність, напруженість і твердість. Пацієнти з міопією та середнім рівнем тривоги/депресії були більш закритими, традиційними та жорсткими. Особи з високим рівнем тривоги/депресії були більш стриманими, відстороненими, похмурими, розважливими, довірливими, комунікабельними, соціальними та з конкретним мисленням. Визначення поширеності тривожно-депресивних станів; інтелектуальних емоційних, комунікативних особливостей хворих на міопію за наявності тривоги та депресії, особливостей комплайенсу цих осіб має бути покладено в основу їх індивідуальних програм реабілітації.

Визначення емоційних, інтелектуальних та комунікативних особливостей хворих на міопію має бути покладено в основу вивчення етіопатогенетичних факторів формування нозології за цієї патології, розробки концептуальних підходів до реабілітації, до поліпшення якості їх життя.

Ключові слова: Астигматизм; Депресія; Міопія; Психічне здоров'я; Тривога; Характер



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine.
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

UDC: 378.147:616-057.875:159.9

[https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(157\).2025.176-186](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(157).2025.176-186)

Received: December 11, 2024

Accepted: April 19, 2025

Психолого-педагогічні чинники, які впливають на підготовку студентів-медиків до єдиного державного кваліфікаційного іспиту: інтегрованого тестового іспиту «Крок»

Дар'я Дем'янчук¹, Тетяна Янчук², Алла Жук³

¹ студентка 3 курсу Національний медичний університету імені О.О.Богомольця м. Київ, Україна

² практичний психолог «Школи супергероїв» на базі ДНП «Національний інститут раку» м. Київ, Україна

³ викладач закладу вищої освіти кафедри загальної і медичної психології Національний медичний університету імені О.О.Богомольця м. Київ, Україна

Corresponding Author:

Alla Zhuk

Email: alla.zhuk03@gmail.com

+380667377795

Анотація: стаття присвячена аналізу психолого-педагогічних чинників, що впливають на підготовку студентів-медиків до єдиного державного кваліфікаційного іспиту, зокрема інтегрованого тестового іспиту «Крок». На основі проведеного дослідження визначено основні психологічні та педагогічні фактори, які можуть ускладнювати або покращувати процес підготовки студентів до цього випробування. Дослідження охоплювало два етапи: фокус-групові обговорення серед студентів третього і четвертого курсів, які мали різний досвід складання іспиту, та масштабне анкетне опитування, яке дозволило зібрати дані про вплив емоційного стану, методів викладання, якості навчальних матеріалів і рівня підтримки з боку викладачів на результати тестування. Виявлено, що одним із ключових негативних психологічних чинників є тривога, викликана невизначеністю результатів, а також втома, пов'язана з великим навчальним навантаженням і хронічним стресом, обумовленим військовими подіями. Студенти також відзначили низьку мотивацію до навчання, що часто зумовлена саме цими факторами. Водночас серед стратегій подолання психологічних труднощів визначено самодисципліну, підтримку з боку колег та викладачів, а також відпочинок і залучення до інших видів діяльності. Аналіз педагогічних аспектів підготовки виявив низку проблем, пов'язаних з якістю навчальних матеріалів, зокрема застарілість бази тестових завдань, наявність помилкових відповідей у тестах, невідповідність змісту іспиту спеціалізації студентів, а також недостатню увагу викладачів до розбору тестових завдань. Серед пропозицій щодо покращення підготовки студенти висловили необхідність оновлення тестових баз, введення більшої кількості практичних розборів тестів із поясненнями правильних відповідей, створення методичних рекомендацій для підготовки, а також зміни підходів до організації навчального процесу з урахуванням потреб студентів. Одним із важливих аспектів підготовки також є психологічна підтримка, що включає проведення тренінгів зі стресостійкості, створення безпечного середовища під час навчання і формування мотиваційної складової з боку викладачів.

Важливим є питання організації самого іспиту, оскільки недостатньо комфортні умови складання, технічні труднощі та жорсткі вимоги до заповнення бланків можуть додатково підвищувати рівень стресу серед студентів. Запропоновані в дослідженні рекомендації спрямовані на комплексне вирішення проблеми шляхом удосконалення навчальних матеріалів, зміни підходів до викладання, організації психологічної підтримки та перегляду умов проведення іспиту. Отримані результати можуть бути використані для удосконалення підготовки студентів-медиків, що сприятиме підвищенню їхніх академічних успіхів і формуванню стійкої професійної мотивації.

Ключові слова. Освітні вимірювання, стратегії навчання, медична освіта, студенти-медики, психологічні фактори, державний іспит, методи викладання

Вступ

Згідно діючого законодавства всі здобувачі освітньо-кваліфікаційного рівня спеціаліст, ступенів вищої освіти магістр та бакалавр, здобувачі ступеня фахової передвищої освіти за спеціальністю галузі знань “22 Охорона здоров’я” повинні скласти єдиний державний кваліфікаційний іспит інтегрований тестовий іспит “«Крок»” (далі – “«Крок»”) [1,2,3].

Проаналізувавши результати складання «Кроку» за останні роки, ми звернули увагу на значне погіршення якісних і кількісних результатів «Кроку». Звичайно, ситуація, яка склалась в нашій країні за останні роки не сприяла покращенню ні якісних, ні кількісних показників, COVID-19 2020 – 2021 роки, повномасштабне вторгнення та військовий стан з 2022 року і, як наслідок цих подій, дистанційне навчання. Але окрім цих викликів існують іще додаткові фактори, які можуть вплинути на результати «Кроку».

Мета

Дослідити психолого-педагогічні чинники, які впливають на підготовку студентів-медиків до «Крок». Визначити методи та шляхи, які б полегшили підготовку студентів – медиків до «Кроку» та покращили результати складання «Кроку».

Матеріали та методи

Дослідження проходило в два етапи. На першому етапі дослідження прийняло участь 20 респондентів: 10 студентів 3 курсу, які готуються до складання «Крок 1», і не мали досвіду складання «Кроку» та 10 студентів 4 курсу, які вже мали досвід складання «Крок» 1, і мають як позитивний результат 7 респонден-

тів (склали «Крок» 1) так і негативний 3 респонденти (не склали). На першому етапі дослідження були представлені респонденти за спеціальністю 222 Медицина та 225 Медична психологія, всі респонденти були студентами Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На основі результатів першого етапу дослідження було розроблено анкету, що слугувала інструментом збору емпіричних даних. На другому етапі дослідження здійснено опитування із використанням сервісу Google Forms, у якому взяли участь 113 респондентів. Вибіркову групу склали наступні категорії: студенти-медики, інтерни та випускники вищих медичних вузів. Базами для дослідження були вищі медичні вузи: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця – 76 (68%); Харківський національний медичний університет – 12 (10,6%); Одеський національний медичний університет – 11 (9,7%); Львівський національний медичний університет – 1 (0,8%); Київський медичний університет – 3 (2,6%); Запорізький державний медичний університет – 3 (2,6%); Сумський державний університет – 2 (1,7%); Вінницький національний медичний університет – 2 (1,7%); Черкаський національний університет ім. Хмельницького – 1 (0,8%); Луганський медичний університет 1 (0,8%).

Результати

Спеціальності респондентів, які приймали участь у дослідженні, розподілилися наступним чином: медицина – 69%; медична психологія – 14,2%; стоматологія – 7,1%; педіатрія – 7,1%; фармація, промислова фармація – 2,7%.



Рис. 1. Спеціальності респондентів, які приймали участь у дослідженні

Оскільки у дослідженні приймали участь респонденти, які перебувають на етапі активної підготовки до «Крок» або складали іспит, діапазон курсів виглядає наступним чином: студенти 3 курсу – 61 (54%); студенти 4 курсу – 10 (8,8%); студенти 5 курсу – 10 (8,8%); студенти 6 курсу – 10 (8,8%); інтерн – 14 (12,4%); закінчив навчання – 8 (7,1 %).

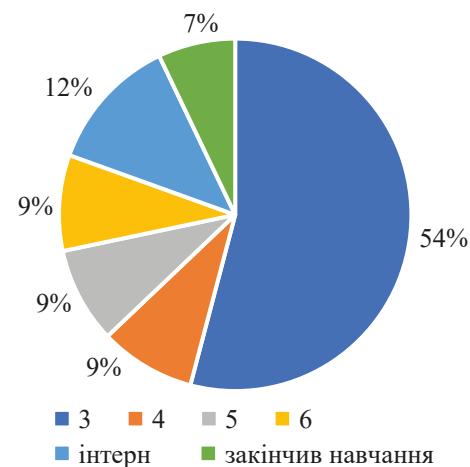


Рис. 2. Розподіл респондентів по курсам

Досвід складання «Кроку»: відсутній досвід складання «Крок» – 55 (48,7%); склали з першого разу – 50 (44,2%); склали НЕ з першого разу – 6 (5,3%); не склали – 2 (1,8 %).

На першому етапі нами було проведено два фокус-групові дослідження, які проходили в онлайн форматі на платформі ZOOM. Участь

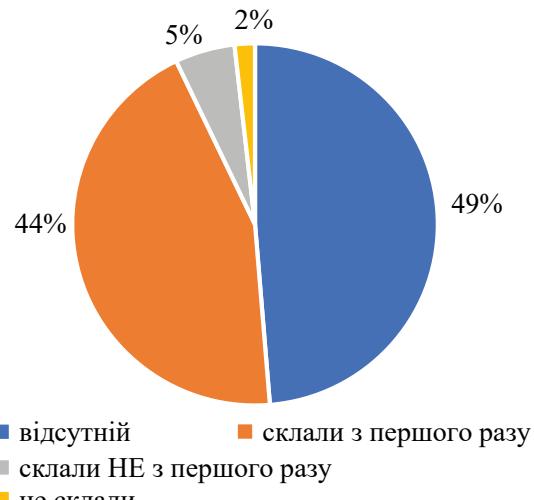


Рис. 3. Досвід складання «Кроку»

в дослідженні була повністю анонімною. Цільовою аудиторією стали студенти 3-го, які перебувають на етапі підготовки до «Крок» 1, всього було присутня група з 10 осіб Та студенти 4 курсу, які вже мають досвід складання «Крок» 1, кількість респондентів було 10 осіб. Метою даного етапу було:

1. Виявити основні психологічні та педагогічні чинники, які впливають на ефективність підготовки студентів-медиків до складання іспитів «Крок».
2. Обговорити ефективні методи самостійної підготовки та роль викладачів у навчальному процесі.

На груповій дискусії розглядалися питання, які допомогли виділити основні фактори, які впливають на підготовку до іспиту. Питання стосувалися психологічного та педагогічного аспекту.

Всі учасники групового інтерв'ю брали активну участь в обговоренні питань, які були запропоновані модератором, щиро та відкрито ділилися власним досвідом підготовки та складання «Кроку».

Для групового обговорення нами були запропоновані наступні п'ять питань:

1. Які психологічні фактори заважають вам в підготовці до «Кроку»?
2. Як ви долаєте психологічні труднощі при підготовці до «Кроку»?
3. Які проблеми пов'язані з викладанням «Крокових» дисциплін ускладнюють вашу підготовку до іспиту?

4. Які особливості викладання «Крокових» дисциплін допомагають вам підготуватися до іспиту?

5. Ваші побажання щодо організації процесу підготовки до «Кроку».

За результатами першого етапу нашого дослідження було виділено основні фактори, які впливають на підготовку та складання інтегрованого іспиту «Крок».

Отже, студенти виділили наступні основні психологічні фактори, які негативно впливають на підготовку до «Кроку»:

- Тривога, пов'язана з негативними очікуваннями результату.
- Втома під час підготовки (навчання, семестрові іспити, підготовка до «Кроку»...).
- Відсутність мотивації (немає бажання вчитися).
- Лінощі.
- Хронічний стрес та втома пов'язані з війною (постійні тривоги, обстріли, емоційне виснаження).

Респонденти при обговоренні також виділили фактори, які допомагають їм долати психологічні труднощі під час підготовки до «Кроку»:

- Самодисципліна (складання планів роботи, розподіл навантаження)
- Підтримка одногрупників, друзів, близьких, викладачів.
- Переключення, відволікання та інші види діяльності.
- Відпочинок (зустрічі з друзями, заняття спортом, хобі, тощо).
- Пошук ресурсу в самому собі, віра в свої сили.

До питань, пов'язаних з викладанням «Крокових» дисциплін, які ускладнюють/ускладнюювали Вашу підготовку до іспиту участники виділили такі моменти:

- Не актуальна база тестів, які розглядаються на заняттях.
- Відсутність підтримки у викладачів ("Ти не здаси «Крок»")
- Викладач не пояснює чому та чи інша правильна відповідь у тестах.
- Байдужість викладачів до викладання «Крокових» дисциплін.

- Наявність в базі Центру тестування тестів із друкарськими помилками.
- Тести на «Крок» не відповідають спеціальності, на якій я навчаюсь.
- Застарілі підручники, по яких викладаються деякі дисципліни.

На основі першого етапу дослідження була розроблена анкета. Другий етап дослідження передбачав визначення актуальності проблем, з якими зустрічалися студенти-медики та випускники медичних вузів при підготовці до «Кроку» та його складання. Опитування проводилося дистанційно, на платформі google-forms, та анонімно, що дало змогу отримати чесні відповіді учасників.

По кожному із питань респондентам було запропоновано вибрати не більше трьох відповідей, це допомогло визначити найактуальніші проблеми, з якими стикалися студенти та інтерні в процесі підготовки та складання «Кроку», а також виокремити основні стратегії, які допомагали подолати проблеми.

У межах дослідження також було проаналізовано психологічні чинники, що можуть ускладнювати процес підготовки до ліцензійного іспиту «Крок». З цією метою учасникам опитування було запропоновано відповісти на запитання: «Які психологічні фактори заважають / заважали Вам у підготовці до «Кроку»?»

Отримані відповіді було класифіковано за основними типами психологічних бар'єрів, зокрема тривожність, втома, низька мотивація, страх провалу тощо. Графік нижче відображає розподіл респондентів за зазначеними факторами, що дозволяє оцінити поширеність тих чи інших психологічних труднощів серед студентів.

Відповідно до результатів відсоткового співвідношення категорії "Психологічні фактори заважають/заважали Вам в підготовці до «Кроку»" маємо наступні результати. Головним психологічним фактором, який заважає у підготовці до «Кроку» є "втома під час навчання" – 90 (79,6%). Наступним значимим психологічним фактором респонденти визнали "тривогу, пов'язану з негативними думками, хронічний стрес та втома від війни" – 72 (63,7%). Значно нижчими є "лінощі" – 38

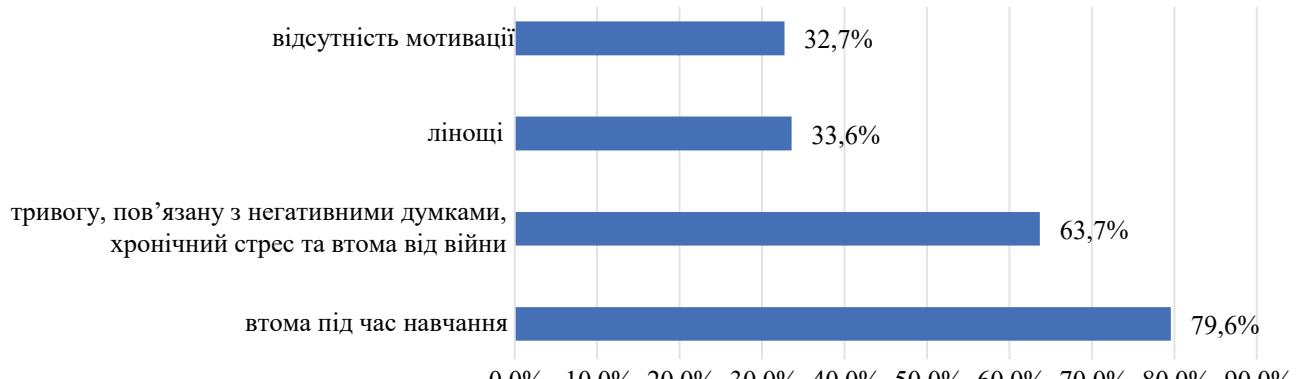


Рис. 4. Які психологічні фактори заважають\здавали Вам у підготовці до «Кроку»?

(33,6%) та "відсутність мотивації" – 37 (32,7%). Важливо зазначити, що останні два фактори, наголосили учасники, є наслідком впливу втоми від учебного навантаження та хронічного стресу у зв'язку з воєнними діями.

З метою дослідження стратегій саморегуляції та подолання психологічних труднощів, студентам було запропоновано відповісти на запитання: «Як Ви долаєте / долали психологічні труднощі при підготовці до «Кроку»?»

Аналіз відповідей дозволив виокремити основні підходи до зниження емоційного напруження та підтримання психоемоційної стабільності під час підготовки до іспиту. Серед них — планування часу, фізична активність, психологічна підтримка з боку оточення, техніки релаксації тощо. Графік подає частотний розподіл застосованих респондентами методів, що дозволяє виявити найпоширеніші з них та оцінити загальний рівень свідомого підходу до подолання стресу.

Основними методами боротьби з психологічними труднощами при підготовці до «Кроку» стали: самодисципліна – 69 (64,6%),

пошук зовнішніх та внутрішніх ресурсів – 61 (54%), відпочинок – 58 (51,3%), підтримка – 40 (35,4%). Можемо помітити, що більша частина респондентів надає перевагу самодисципліні та шукає способи самостійно досягти поставленої задачі.

Одним із важливих аспектів дослідження стало виявлення проблем у викладанні ліцензійно орієнтованих дисциплін, які, на думку студентів, ускладнюють ефективну підготовку до іспиту «Крок». З цією метою було поставлено запитання: «Які проблеми, пов'язані з викладанням «Крокових» дисциплін, ускладнюють/ускладнювали Вашу підготовку до іспиту?»

Аналіз відповідей респондентів дав змогу визначити ключові проблемні зони, зокрема: перевантаженість навчальним матеріалом, відсутність систематизації знань, низька мотивація викладачів, неузгодженість програми з вимогами іспиту тощо. Графік нижче відображає кількісне співвідношення зазначених проблем, що дозволяє оцінити ступінь їхнього впливу на якість підготовки студентів.



Рис. 5. Як Ви долаєте\долали психологічні труднощі при підготовці до «Кроку»?



Рис. 6. Які проблеми пов'язані з викладанням «Крокових» дисциплін ускладнюють/ускладнююли Вашу підготовку до іспиту?

Педагогічні фактори, які на думку респондентів, створюють труднощі у підготовці до «Кроку» складають наступне співвідношення. Переважаючим фактором є "наявність в базі Центру тестування тестів із друкарськими помилками" – 70 (62,2%), понад половину 60 (53,2%) склали "застарілі підручники". Натомість, "не актуальна база тестів" – 39 (34,2%), відсутність підтримки у викладачів – 39 (34,2%), байдужість викладачів до викладання та невідповідність тестів «Крок» спеціальності – по 26 (23,4%), відсутність обґрунтування з боку викладача відповідей у тестах – 25 (22,5%).

З метою виявлення ефективних педагогічних підходів, що сприяють підготовці студентів до складання ліцензійного іспиту «Крок», респондентам було запропоновано відповісти на відкрите запитання: «Які методичні особливості або підходи у викладанні ліцензійно орієнтованих («Крокових») дисциплін, на Вашу думку, найбільше сприяють ефективній підготовці до іспиту?»

Отримані відповіді були узагальнені та згруповані за тематичними категоріями, на основі яких побудовано графік. Він демонструє розподіл відповідей студентів щодо тих аспектів викладання, які вони вважають



Рис. 7. Які особливості викладання «Крокових» дисциплін допомагали б Вам підготуватися до іспиту?



Рис. 8. Як Ви організовуєте/організовували свою підготовку до «Кроку» самостійно?

найбільш корисними для підготовки до «Кроку».

Зміни в педагогічному процесі, які б допомогли студентам у підготовці та покращили результати «Кроку» вибудувалися наступним чином: 85 респондентів (75,2%) – наявність актуальних баз тестів, та методичних рекомендацій по підготовці до «Кроку»; 78 респондентів (69%) – розбір тестів на заняттях; 64 респонденти (56,6%) – виправлення помилок в базі Центру тестування; 41 респондент (36,3%) – відкритість викладачів до запитань студентів, щоб студент не боявся запитувати, якщо йому щось не зрозуміло; 37 респондентів (32,7 %) – відповідність тестів «Крок» до спеціальності; 35 респонденти (31%) – підтримка викладачів.

Одним із напрямів дослідження стала самостійна організація навчального процесу студентами під час підготовки до ліцензійного іспиту «Крок». У зв'язку з цим було поставлено запитання: «Як Ви організовуєте / організовували свою підготовку до «Кроку» самостійно?»

Отримані відповіді дозволили виокремити основні підходи до самостійної підготовки, зокрема: використання тестових платформ, повторення матеріалу за темами, робота з конспектами та підручниками, участь у студентських групах тощо. Представленій графік демонструє розподіл обраних стратегій серед респондентів, що дає змогу оцінити рівень самоорганізації та по-

пулярність конкретних методів самопідготовки.

Найвищий відсоток склав варіант "проходив/проходила тести на інтернет-платформах (Krok Lead, TestKrok.org.ua)" – 104 (92%). Також респонденти відзначили корисним доєднуватись до груп в соціальних мережах, де розглядались тести на «Крок» – 61 (54%). Просто зазубрював/зазубрювала правильні відповіді – 56 (49,6%). Купував курси – 42 (37,2%). Об'єднувалися із друзями та одногрупниками в міні-групи по підготовці до «Кроку» – 39 (34,5%). Працював з репетитором – 5 (4,4%). Отже, найпоширенішим способом організації підготовки до іспиту, зважаючи на результат опитування, можемо вважати тренування на інтернет-платформах та соціальні мережі, в яких студенти та інтерні розглядають приклади тестів. Найменшу частку відповідей становив варіант звернення до репетитора.

Обговорення

В ході дискусії та онлайн-опитування учасники дослідження, не зважаючи на різний досвід складання іспиту та підготовки до нього, висловили наступні побажання щодо організації процесу підготовки до «Кроку».

1) Якість тестів та їх оновлення. Оновлення бази тестів, видалення застарілих питань і тих, які неактуальні в сучасній медицині. Забезпечення однозначних відповідей та виключення помилкових тестів. Зміна формату тестів для розвитку клінічного мислення замість механічного запам'ятовування відповідей.

2) Процес підготовки. Частіший розбір тестів на заняттях із поясненнями правильних відповідей. Додаткові методичні матеріали, ключові слова та скорочені конспекти у відкритому доступі. Наявність у вільному доступі актуальних баз тестів, для тренувань.

3) Організація тестування. Забезпечення комфорних умов під час іспиту. Створення позитивної психологічної атмосфери під час іспиту. Зменшення загального навантаження на студентів перед іспитом для більш якісної підготовки.

4) Ставлення викладачів. Більше підтримки та розуміння з боку викладачів. Робота над помилками студентів і пояснення принципів вирішення тестів. Мотивація та створення позитивного середовища для підготовки. Створення навчальних планів, які залишають більше часу на самопідготовку.

5) Психологічна підтримка. Створення груп психологічної підтримки для студентів, які готуються до «Кроку». Проведення мотиваційних лекцій спікерами, які успішно слали «Крок». Психологічна підтримка викладачами на етапі підготовки до «Кроку». Проведення психологічних тренінгів для формування стресостійкості та навчання методів самодопомоги при стресі та тривозі.

Ми поставили собі за мету виділити аспекти, які можуть у перспективі покращити якість підготовки до «Кроку». У цьому нам допоміг аналіз та підсумки дискусії між першою та другою фокус-групою.

Отож, ми створили наступний перелік рекомендацій, які, звісно, ще підлягають переосмисленню та адаптації до реалій освітнього процесу. Перевагами рекомендацій, які ми пропонуємо нижче, є досвід респондентів, які склали іспит, – успішно з першої спроби або ж повторно.

Якість тестів та їх оновлення. Вагомою проблемою є база з попередніх років, яка містить питання неактуальні в науковому контексті сучасної медицини. Тобто такі, які складалися на матеріалах наукових досліджень чи медичних протоколів, які не використовуються на теперішній час. Ці питання досить часто зустрічаються серед нових баз тестів «Крок», із року в рік. Тому студентам

не залишається нічого іншого, окрім як заучити ці "неактуальні тести".

Натомість респонденти висловили побажання переглянути "неактуальні тести", з метою замінити їх на завдання, які б відповідали сучасним науковим дослідженням та клінічним протоколам. На думку респондентів, зміна контексту тестів згідно сучасним вимогам позитивно впливатиме на формування клінічного мислення, що позбавить потреби в механічному заучуванню.

Процес підготовки. Наступним не менш важливим етапом є зміна в педагогічних підходах викладачів та організації підготовки до «Кроку».

Ми пропонуємо ввести розбір тестів «Крок» за останній рік із обґрунтуванням правильної відповіді, запропонувати викладачам виділити певний час під час занять на пояснення тієї чи іншої відповіді, також сприятиме успішній підготовці до іспиту розроблення додаткового методичного матеріалу з ключовими словами або ж скорочені конспекти у відкритому доступі. Власне, корисним буде сам момент комунікації чи дискусії між викладачем та студентами (чи інтернам), та отримання розгорнутого пояснення щодо незрозумілих тестів.

Організація тестування. Суттєвий вплив на успішність складання іспиту становить кількість навантаження на студентів напередодні іспиту. Тобто навчальний процес побудований таким чином, що напередодні іспиту, студенти складають ряд екзаменів та закривають предмети. У них практично не залишається часу на повторення матеріалу перед «Кроком». В результаті чого їх нервова система виснажуються та вони не в стані в повній мірі відтворити свої знання під час самого іспиту.

Ми пропонуємо переглянути навантаження напередодні іспиту. Можливо, взяти за приклад європейські стандарти, та розглянути варіант перерви на певний час перед іспитом. З тією метою, аби студенти мали змогу якісно підготуватися, пригадати окремі теми, які виносяться на іспит, та відновити сили.

Також на результат іспиту впливає організація та рівень комфорту умов, в яких

студенти складають іспит. Ми маємо на увазі: дистанція між студентами під час іспиту, технічне обладнання або ж структура бланку тесту «Крок», відсутність права на помилку при внесенні даних (тобто відсутність можливості отримати новий бланк в разі помилки) тощо.

На останньому місці є фактор "ставлення викладачів до студентів". Ми ж пропонуємо змістити акцент із приведення у приклад зі сторони викладачів негативного досвіду на позитивний досвід попередніх студентів. Це сприятиме зниженню рівня тривожності у студентів та підвищить рівень вмотивованості.

У психологічно безпечному середовищі, тобто в такому, де викладач йде на зустріч студенту, є більше простору для довіри та розвитку. Студенти з більшою віддачою будуть піднімати незрозумілі для них теми та звертатися за поясненнями (або ж інформаційними джерелами), які збільшать їх шанси на успішне складання.

Приймаючи до уваги обговорення фокус-груп, ми пропонуємо збільшити час на самостійну підготовку до іспиту. Тобто організувати навчальний процес в такий спосіб, щоб навчальні плани відповідали темам «Кроку» та мали додаткові години в межах університету на самопідготовку (повторення певного матеріалу, обговорення в групах тестів та розбір певних тем тощо).

Ми пропонуємо створити психологічний центр психоемоційної підтримки викладачів та студентів, які близькі до "емоційного вигоряння" у зв'язку з освітнім навантаженням в умовах війни. У центрі можна організовувати перерви з техніками релаксації чи арт-терапії, групи підтримки, на яких викладачі та студенти могли б обмінюватися своїми переживаннями та шукати компромісні рішення для обох сторін. На базі центру психоемоційної підтримки можна впровадити консультаційні кабінети з послугами психологів, до яких могли б звернутися як викладачі, так і студенти.

Висновки

Нами було проведено двоетапне дослідження. Метою цього дослідження було виявити психолого-педагогічні чинники, які впливають на підготовку студентів до «Кро-

ку». На першому етапі ми організували зустріч зі студентами 3-курсу та 4-курсу медичного університету для виділення актуальних проблем під час підготовки до «Кроку» та пошуку їх рішення. На другому етапі ми використали платформу гугл-форм, щоб провести масштабне опитування студентів та інтернів медичних університетів України. Це опитування уявляло собою ряд запитань та пропозицій, які були створені на основі дискусії фокус-груп.

Серед психологічних чинників, які негативно впливають на підготовку до «Кроку», переважають: (79,6%) – втома пов'язана з освітнім навантаженням в період підготовки до «Кроку», (63,7%) – тривожні думки та хронічний стрес та втома від війни. В свою чергу ці два чинники, як зауважили респонденти, провокують симптоми лінощів (33,6%) та пригнічують вмотивованість (32,7%).

Ефективними методами подолання психологічних труднощів респонденти вважають: самодисципліну (64,6%), пошук зовнішніх та внутрішніх ресурсів (54%), відпочинок (51,3%) та пошук підтримки (35,4%).

Найпоширенішими педагогічними факторами, які створюють труднощі, на думку респондентів є: 62,2% – відповіді, які офіційно затверджені базою Центру підготовки до «Кроку», але не відповідають сучасними стандартам клінічних протоколів; 53,2% учасники надали категорії «підручники, інформація в яких є застарілою». Менше 50% припадає на «неактуальність бази тестів» та «рівень вмотивованості викладачів у підготовці до іспиту не співпадає з очікуваннями студентів/інтернів».

Разом з респондентами ми виділили педагогічні фактори, які могли б покращити результати «Кроку» та полегшити процес підготовки до іспиту: 75,2% – наявність актуальних баз тестів, та методичних рекомендацій по підготовці до «Кроку»; 69% – розбір тестів на заняттях; 56,6% – виправлення помилок в базі ЦТ; 36,3% – готовність викладачів та студентів відкрито комунікувати; 32,7% – відповідність тестів «Крок» до спеціальності; 31% – підтримка викладачів.

Найпоширенішим способом організації підготовки до іспиту, зважаючи на результат

опитування, можемо вважати тренування на інтернет-платформах (Krok Lead, TestKrok.org.ua)" – 92% та соціальні мережі з тематикою обговорення тестів на «Крок» – склав 54%. В той час, як варіанти механічного зауважування, покупка курсів підготовки до «Кроку» та звернення до репетитора склали менше 50%.

Об'єднуючи отримані результати, ми пропонуємо розглянути ідею створення психологочного центру психоемоційної підтримки викладачів та студентів/інтернів. На базі цього центру доцільно було б запровадити найбільш ефективні методи підготовки до «Кроку», залучити до екологічного обговорення викладачів та студентів/інтернів, а також впровадити психологічні інтервенції з метою психоемоційного розвантаження учасників процесу підготовки до іспиту.

Фінансування

Дане дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній.

Згода на публікацію

Автори ознайомлені з остаточною версією статті та погоджуються з її публікацією.

ORCID ID та внесок авторів

[0009-0008-7763-4251](https://orcid.org/0009-0008-7763-4251) (B C E F) Daria Demianchuk

[0009-0006-6223-818X](https://orcid.org/0009-0006-6223-818X) (A C D F) Tetiana Yanchuk

[0009-0003-6464-8017](https://orcid.org/0009-0003-6464-8017) (A B C E F) Alla Zhuk

A – Research concept and design, B – Collection and/or assembly of data, C – Data analysis and interpretation, D – Writing the article, E – Critical revision of the article, F – Final approval of article.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Постанова № 334 від 28.03.2018 Про затвердження Порядку здійснення єдиного державного кваліфікаційного іспиту для здобувачів ступенів фахової передвищої освіти та вищої освіти першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівнів за спеціальностями галузі знань “22 Охорона здоров’я”. ZakonOnline; 2018. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/374005_774542
2. Про затвердження Положення про систему ліцензійних інтегрованих іспитів фахівців з вищою освітою напрямів “Медицина” і “Фармація”. Офіційний вебпортал парламенту України; 2022. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0563-98>
3. Етичний кодекс лікаря України. Офіційний вебпортал парламенту України; 2015. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/n0001748-09>

Psychological and Pedagogical Factors Affecting the Preparation of Medical Students for the Unified State Qualification Exam: The Integrated "Krok" Test

Daria Demianchuk¹, Tetiana Yanchuk², Alla Zhuk³

¹ 3rd-year student, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Practical psychologist, "School of Superheroes" at the National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

³ Lecturer, Department of General and Medical Psychology, O.O. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Corresponding Author:

Alla Zhuk

Email: alla.zhuk03@gmail.com

+380667377795

Abstract: this article analyzes the psychological and pedagogical factors that influence the preparation of medical students for the Unified State Qualification Exam, specifically the integrated "Krok" test. Based on the conducted research, the key psychological and pedagogical factors that may hinder or enhance students' preparation for this challenge have been identified. The study consisted of two stages: focus group discussions among third- and fourth-year students with different experiences in taking the exam and a large-scale survey that collected data on the impact of emotional state, teaching methods, quality of educational materials, and the level of instructor support on test results. It was found that one of the key negative psychological factors is anxiety caused by the uncertainty of results, as well as fatigue due to heavy academic workloads and chronic stress related to the ongoing war. Students also reported low motivation to study, often driven by these factors. However, identified strategies for overcoming psychological difficulties included self-discipline, peer and instructor support, rest, and engagement in other activities. The analysis of pedagogical aspects of preparation revealed several issues related to the quality of educational materials, including outdated test question databases, incorrect answers in tests, discrepancies between exam content and students' specializations, and insufficient instructor attention to reviewing test questions. Among the suggestions for improving preparation, students emphasized the need to update test question databases, introduce more practical test reviews with explanations of correct answers, create methodological guidelines for preparation, and adjust teaching approaches to better meet students' needs. Another critical aspect of preparation is psychological support, which includes stress resilience training, creating a safe learning environment, and fostering motivation from instructors. The organization of the exam itself is also a significant concern, as uncomfortable testing conditions, technical difficulties, and strict requirements for filling out answer sheets can further increase students' stress levels. The recommendations proposed in this study aim to comprehensively address these challenges by improving educational materials, modifying teaching approaches, providing psychological support, and reviewing the conditions under which the exam is conducted. The obtained results can be used to enhance the preparation of medical students, contributing to their academic success and the development of strong professional motivation.

Keywords. [Educational Measurement](#); [Medical Education](#); [Medical Students](#); [Psychological Factors](#); [Teaching Methods](#); Learning Strategies; State Examination.



Copyright: © 2025 by the authors; licensee USMYJ, Kyiv, Ukraine. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Надруковано ТОВ «505»
м. Житомир, вул. М. Бердичівська, 17а
тел.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinzt@gmail.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5609 від 21.09.2017 р.

Підписано до друку 30.09.2025р.
Формат 60*84/8, друк офсетний, папір офсетний
Тираж 50, Зам. № Ж-2025/27.09.

Printed by LTD «505»
Zhytomyr, St. M. Berdychivska, 17a
tel.: +38 (063) 101-22-33,
e-mail: polygraphyinzt@gmail.ua
Certificate of the subject of publishing
ДК № 5609 dated 21.09.2017
Signed in print on 30.09.2025
Format 60*84/8, offset print, offset paper
Circulation: 50 Order No J-2025/27.09.