

УДК 616.37-006:616.33-002.2

*А.А. Авраменко, А.К. Магденко, С.Н. Смоляков, Е.В. Дерменжи, Р.Н. Короленко*

## **МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ**

Международный классический университет им. Пилипа Орлика,  
Николаевский областной центр онкологии, 4-я городская больница,  
г. Николаев, Украина

### Authors' Information

Avramenko A. A. - ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9652-089X>

Magdenko A.K.. - ID ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0880-3125>

**Summary.** Avramenko A.A., Magdenko A. K., Smolyakov S.N., Dermenzhi E.V., Korolenko R.N. **MECHANISM OF FORMATION OF REACTIVE PANCREATITIS AFTER TREATMENT USING PROTON PUMP INHIBITORS IN PATIENTS WITH CHRONIC NEATROPHIC GASTRITIS.** - *International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev regional center of oncology, 4th city hospital, Nikolaev. e-mail: aaahelic@gmail.com.* Pancreatitis is one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. Its development is associated with various etiological factors: gallstone disease, alcohol, the negative effects of antibiotics, viral infection (including COVID-19). However, pancreatitis can also develop as a result of the action of a negative factor on another organ of the digestive tract - the stomach. Such a factor is pharmacological drugs belonging to the group of proton pump inhibitors (PPIs), which block the synthesis of hydrochloric acid in the parietal cell, which sharply reduces the acidity of gastric juice. **The purpose of the study:** to study the mechanism of formation of reactive pancreatitis after treatment with proton pump inhibitors in patients with chronic non-atrophic gastritis and to provide a pathophysiological explanation for it. **Contingent and methods.** The anamnesis data and results of a comprehensive examination of 35 patients with chronic non-atrophic gastritis, who had an exacerbation and whose main

symptom was pain in the epigastric zone with irradiation under the left and right hypochondrium, were analyzed. The studies were conducted at the Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea+Med" (Nikolaev). Examination methods: clinical and anamnestic, instrumental, histological, bacteriological. **Results.** When collecting anamnesis, it was found that the duration of exacerbation varied from 1.5 to 2 months. At the beginning of exacerbation, all patients took PPI for 10-14 days, but the pain, which was initially localized in the epigastric zone, subsided for 5-7 days, and then appeared again, but with irradiation under. left and right hypochondrium. When analyzing the data on acidity levels, it was found that patients had predominantly severe hypoacidity (71.4%). When analyzing the data of FGDS and histological studies in 4 topographic zones, the presence of chronic non-atrophic gastritis in both active and inactive stages of varying severity was confirmed in all patients in 100% of cases. When analyzing the obtained data on the presence and degree of HP infection by topographic zones, this infection was detected in all topographic zones, but on the gastric body mucosa, the degree of HP infection was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than on the antral mucosa. Intracellular "depots" of Helicobacter infection were detected only in the gastric body mucosa: along the lesser curvature - in 27 cases (77.1%), along the greater curvature - in 10 cases (28.6%). When analyzing the ultrasound data, primary reactive pancreatitis was detected in 17 patients (48.6%), and exacerbation of chronic pancreatitis was detected in 18 (51.4%). **Conclusions.** 1. The use of PPIs, which sharply reduce the acid-forming function of the stomach, leads to an increase in the load on the pancreas during the digestion process, which, if this process continues for a long time, leads to the development of pancreatitis.

**Key words:** chronic non-atrophic gastritis, PPI, pancreatitis.

**Реферат.** Авраменко А.А., Магденко А.К., Смоляков С.Н., Дерменжи Е.В., Короленко Р.Н. **МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ.** Панкреатит – одно из

самых распространенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Его формирование связано с разными этиологическими факторами: желчнокаменная болезнь, алкоголь, негативное воздействие антибиотиков, вирусная инфекция (в том числе COVID-19). Однако панкреатит может развиваться и в результате действия негативного фактора на другой орган пищеварительного тракта – желудок. Таким фактором являются фармакологические препараты, относящиеся к группе ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые блокируют синтез соляной кислоты в париетальной клетке, что резко снижает уровень кислотности желудочного сока.

**Цель исследования:** изучить механизм формирования реактивного панкреатита после лечения с использованием ингибиторов протонной помпы у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и дать ему патофизиологическое объяснение. **Контингент и методы.** Были проанализированы данные анамнеза и результаты комплексного обследования 35 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, у которых произошло обострение и главным симптомом была боль в эпигастральной зоне с иррадиацией под левое и правое подреберье. Исследования проводились на базе Центра прогрессивной медицины и реабилитации «Реа+Мед» (г. Николаев). Методы обследования: клиничко-анамнестический, инструментальный, гистологический, бактериологический. **Результаты.** При сборе анамнеза было выяснено, что продолжительность обострения колебалась от 1,5 до 2-х месяцев. В начале обострения все пациенты принимали ИПП в течение 10-14 дней, однако боль, которая сначала локализовалась в эпигастральной зоне, стихала на 5-7 дней, а затем появлялась снова, но уже с иррадиацией под левое и правое подреберье. При анализе данных по урону кислотности было выяснено, что у пациентов преобладала гипоацидность выраженная (71,4%). При анализе данных ФГДС и гистологических исследований по 4-м топографическим зонам у всех пациентов в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности. При анализе полученных данных по наличию и степени обсеменения НР-инфекцией по топографическим зонам данная инфекция была выявлена во всех топографических зонах, но на

слизистой тела желудка степень обсеменения НР была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем на слизистой антрального отдела желудка. Внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции были выявлены только в слизистой тела желудка: по малой кривизне – в 27-ми (77,1%), по большой кривизне – в 10-ти (28,6%) случаях. При анализе данных УЗИ у 17-ти (48,6%) пациентов был выявлен первичный реактивный панкреатит, а у 18-ти (51,4%) – обострение хронического панкреатита.

**Выводы.** 1. Применение ИПП, которое резко снижает кислотообразующую функцию желудка, приводит к увеличению нагрузки в процессе пищеварения на поджелудочную железу, что при длительном протекании данного процесса приводит к формированию панкреатита.

**Ключевые слова:** хронический неатрофический гастрит, ИПП, панкреатит.

**Реферат.** Авраменко А.О., Магденко Г.К., Смоляков С.М., Дерменжі О.В., Короленко Р.М. **МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ РЕАКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ІНГІБІТОРІВ ПРОТОННОЇ ПОМПИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИТОМ.** Панкреатит – одне з найпоширеніших захворювань органів шлунково-кишкового тракту. Його формування пов'язане з різними етіологічними факторами: жовчнокам'яна хвороба, алкоголь, негативний вплив антибіотиків, вірусна інфекція (зокрема COVID-19). Однак панкреатит може розвиватися і внаслідок дії негативного фактора на інший орган травного тракту – шлунок. Таким фактором є фармакологічні препарати, що належать до групи інгібіторів протонної помпи (ІПП), які блокують синтез соляної кислоти у парієтальній клітині, що різко знижує рівень кислотності шлункового соку. **Мета дослідження:** вивчити механізм формування реактивного панкреатиту після лікування з використанням інгібіторів протонної помпи у пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом та дати йому патофізіологічне пояснення. **Контингент та методи.** Було проаналізовано дані анамнезу та результати комплексного обстеження 35 пацієнтів із хронічним неатрофічним гастритом, у яких відбулося загострення та головним симптомом був біль в епігастральній зоні з іррадіацією під ліве та праве підребер'я. Дослідження

проводили на базі Центру прогресивної медицини та реабілітації «Реа+Мед» (м. Миколаїв). Методи обстеження: клініко-анамнестичний, інструментальний, гістологічний, бактеріологічний. **Результати.** При зборі анамнезу було з'ясовано, що тривалість загострення коливалася від 1,5 до 2 місяців. На початку загострення всі пацієнти приймали ППІ протягом 10-14 днів, проте біль, який спочатку локалізувався в епігастральній зоні, стихав на 5-7 днів, а потім з'являвся знову, але вже з іррадіацією під. ліве та праве підребер'я. При аналізі даних з уроню кислотності було з'ясовано, що у пацієнтів переважала виражена гіпоацидність (71,4%). При аналізі даних ФГДС та гістологічних досліджень по 4-м топографічним зонам у всіх пацієнтів у 100% випадків було підтверджено наявність хронічного неатрофічного гастриту як в активній, так і неактивній стадії різного ступеня вираженості. При аналізі отриманих даних щодо наявності та ступеня обсіменіння НР-інфекцією за топографічними зонами дана інфекція була виявлена у всіх топографічних зонах, але на слизовій оболонці тіла шлунка ступінь обсіменіння НР була достовірно ( $p < 0,05$ ) вище, ніж на слизовій оболонці антрального відділу шлунка. Внутрішньоклітинні «депо» гелікобактерної інфекції були виявлені лише у слизовій оболонці шлунка: за малою кривизною – у 27-ми (77,1%), за великою кривизною – у 10-ти (28,6%) випадках. При аналізі даних УЗД у 17 (48,6%) пацієнтів було виявлено первинний реактивний панкреатит, а у 18 (51,4%) – загострення хронічного панкреатиту. **Висновки.** 1. Застосування ППІ, яке різко знижує кислотоутворюючу функцію шлунка, призводить до збільшення навантаження в процесі травлення на підшлункову залозу, що при тривалому перебігу цього процесу призводить до формування панкреатиту.

**Ключові слова:** хронічний неатрофічний гастрит, ППІ, панкреатит.

**Введение.** Панкреатит (воспаление поджелудочной железы) – одно из самых распространенных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Его формирование связано с разными этиологическими факторами: желчнокаменная болезнь, алкоголь, негативное воздействие антибиотиков, вирусная инфекция (в том числе COVID-19) [1,2]. Однако панкреатит может развиваться и в результате

действия негативного фактора на другой орган пищеварительного тракта – желудок. Таким фактором являются фармакологические препараты, относящиеся к группе ингибиторов протонной помпы (ИПП), первый представитель которых – омепразол – был синтезирован в 1979 году и которые входят в число наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире. Данная группа препаратов блокирует синтез соляной кислоты в париетальной клетке, что резко снижает уровень кислотности желудочного сока [3, 4].

**Цель исследования:** изучить механизм формирования реактивного панкреатита после лечения с использованием ингибиторов протонной помпы у пациентов с хроническим неатрофическим гастритом и дать ему патофизиологическое объяснение.

**Контингент и методы.** На базе Центра прогрессивной медицины «Реа+Мед» (г. Николаев) было комплексно обследовано 35 пациентов с хроническим неатрофическим гастритом, у которых произошло обострение и главным симптомом была боль в эпигастральной зоне с иррадиацией под левое и правое подреберье. Продолжительность обострения колебалась от 1,5 до 2-х месяцев. В начале обострения все пациенты принимали ИПП в течение 10-14 дней, однако боль, которая сначала локализовалась в эпигастральной зоне, стихала на 5-7 дней, а затем появлялась снова, но уже с иррадиацией под левое и правое подреберье..

Комплексное обследование включало: рН-метрию по методике Чернобрового М.В., эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на хеликобактерную инфекцию (НР) (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков по сравнению результатов, что позволяло определять не только наличие и концентрацию инфекции, но и выявлять внутриклеточные «депо»), материал для которого (биоптаты слизистой желудка) были получены во время проведения эзофагогастродуоденоскопии из 4-х топографических зон: средняя треть антрального отдела и средняя треть тела желудка по большой и малой кривине; также из этих зон брались биоптаты для проведения гистологических исследований слизистой желудка по общепринятой методике. После комплексного обследования пациенты проходили УЗИ органов брюшной полости [5,6].

Последовательность обследования: после сбора анамнеза пациенту проводилась рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. УЗИ - диагностика была проведена через 3 дня после комплексного обследования.

**Результаты и их обсуждение.** Данные, полученные при проведении рН-метрии, отражены в таблице 1

Таблица 1

**Уровень кислотности у пациентов с хроническим хеликобактериозом, страдающих реактивным панкреатитом после лечения ингибиторами протонной помпы**

Уровень кислотности	Частота выявленных различных уровней кислотности (n = 35)	
	Количество пациентов	%
Гиперацидность выраженная	0	0
Гиперацидность умеренная	0	0
Нормаацидность	3	8,6
Гипоацидность умеренная	7	20
Гипоацидность выраженная	25	71,4
Анацидность	0	0

При анализе данных ФГДС и гистологических исследований по 4-м топографическим зонам у всех пациентов в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев. Данные по степени обсеменённости по топографическим зонам представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Частота выявления и степень обсеменения слизистой желудка активной формой НР - инфекции по топографическим зонам у пациентов с хроническим хеликобактериозом, страдающих реактивным панкреатитом после лечения ингибиторами протонной помпы (n = 35)**

Топографические зоны	Частота выявления, %	Степень обсеменения слизистой оболочки желудка активной формой НР - инфекции по топографическим
----------------------	----------------------	---

		зонам (+) / (M±m)
1. Антральный отдел желудка, средняя треть, большая кривизна	7 (20%)	0,23 ± 0,19
2. Антральный отдел желудка, средняя треть, малая кривизна	11 (31,4%)	0,37 ± 0,19
3. Тело желудка, средняя треть, большая кривизна	35 (100%)	2,95 ± 0,19
4. Тело желудка, средняя треть, малая кривизна	35 (100%)	2,99 ± 0,19

Примечание: n – количество исследований

При анализе полученных данных по степени обсеменения НР-инфекцией по топографическим зонам на слизистой тела желудка степень обсеменения НР была достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем на слизистой антрального отдела желудка. Внутриклеточные «депо» хеликобактерной инфекции были выявлены только в слизистой тела желудка: по малой кривизне – в 27-ми (77,1%), по большой кривизне – в 10-ти (28,6%) случаях.

При анализе данных УЗИ у 17-ти (48,6%) пациентов был выявлен первичный реактивный панкреатит, а у 18-ти (51,4%) – обострение хронического панкреатита.

Данные результаты объяснимы с точки зрения влияния ИПП на функцию париетальных клеток слизистой желудка и компенсаторной функции поджелудочной железы.

При блокировке кислотопродуцирующей функции париетальных клеток слизистой желудка, возникающей при применении ИПП, что приводит к ухудшению процесса пищеварения, активизируется рост НР-инфекции, так как один из факторов, который сдерживает НР, становится очень слабым. Это приводит к быстрому размножению бактерий, а также приводит к формированию

внутриклеточных «депо», что приводит к вторичному снижению кислотности в желудке за счёт жизнедеятельности бактерий [3,7].

При снижении кислотности желудочного сока и резком ухудшении процесса пищеварения в желудке на первое место в этом процессе выходит поджелудочная железа как орган – компенсатор, который производит ферменты для переваривания жиров, белков и углеводов и может «доварить» то, что не смог сделать желудок [8]. Данный процесс является примером компенсаторного повышения функции одного органа при ухудшении функции другого органа в пределах одной системы – системы пищеварения, в отличие от внутриорганной компенсации изменения кислотообразующей функции желудка – феномена «разброса» [9].

Однако увеличение нагрузки на поджелудочную железу ведёт при увеличении объёма секрета панкреатического сока к повышению внутрипротокового давления, что еще больше возрастает при спазме сфинктера Одди [10]. Если этот процесс протекает длительно, то это приводит к формированию воспалительного процесса в железе – панкреатиту с характерным болевым синдромом [1, 2, 11].

#### **Выводы.**

1. Применение ИПП, которое резко снижает кислотообразующую функцию желудка, приводит к увеличению нагрузки в процессе пищеварения на поджелудочную железу, что при длительном протекании данного процесса приводит к формированию панкреатита.

#### **Література/References:**

1. Калиев А.А., Жакиев Б.С., Джаканов М.К., Абди Ж.О., Конакбаева Н.К. Острый панкреатит: этиология, диагностика, лечение // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2014. - Том. 9, № 3. - С.116-121. [*Kaliev A.A., Zhakiev B.S., Dzhakanov M.K., Abdi Zh.O., Konakbaeva N.K. Acute pancreatitis: etiology, diagnosis, treatment // Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after. N.I. Pirogov. - 2014. - Vol. 9, No. 3. - P.116-121.*]

2. Паршин Д. С., Михайличенко В. Ю., Абдуллаев А. Я. Острый панкреатит: новые факты и подводные камни (обзор литературы) // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Том 26, № 3. – С. 131 – 140. [*Parshin D.S.,*

*Mikhailichenko V.Yu., Abdullaev A.Ya. Acute pancreatitis: new facts and pitfalls (literature review) // Tauride Medical-Biological Bulletin. – 2023. – Volume 26, No. 3. – P. 131 – 140.]*

3. Авраменко А.А. Ингибиторы протонной помпы – панацея или проблема современной мировой гастроэнтерологии? // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2020. - № 3 (61). - С.29 – 47. [*Avramenko A.A. Proton pump inhibitors - a panacea or a problem of modern world gastroenterology? // Current problems of transport medicine. - 2020. - No. 3 (61). - P. 29 – 47.]*

4. Хомерики Н.М., Хомерики С.Г. Возможна ли оптимизация применения ингибиторов протонной помпы в реальной врачебной практике? // Альманах клинической медицины. - 2022. - № 50 (6). – С. 357–366. [*Khomeriki N.M., Khomeriki S.G. Is it possible to optimize the use of proton pump inhibitors in real medical practice? // Almanac of Clinical Medicine. - 2022. - No. 50 (6). – P. 357–366.]*

5. Авраменко А. О., Смоляков С. М., Дерменжі О. В., Короленко Р. М., Макарова Г. В. Випадок симптому «ящика, що захлопується» при раку шлунка на фоні застосування інгібіторів протонної помпи // Вісник морської медицини. – 2024. - № 1 (102). – С. 89 – 97.[*Avramenko A. O., Smolyakov S. M., Dermenzhi O. V., Korolenko R. M., Makarova G. V. A case of the "slamming box" symptom in gastric cancer against the background of the use of proton pump inhibitors // Journal of marine medicine. – 2024. - No. 1 (102). - P. 89 - 97.]*

6. Ендоскопія травного каналу. Норма патологія, сучасні класифікації /за редакцією В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. – Львів: Видавництво Медицина Світу. 2008. – 208 с.,іл. [*Digestive canal endoscopy. Norma pathology, modern classifications / edited by V.Y. Kimakovich and V.I. Nikishayev. - Lviv: World Medicine Publishing House. 2008. - 208 p., ill.]*

7. Авраменко А.А., Гоженко А. И., Гойдык В.С. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии). - Одесса: ООО «РА «АРТ-В», 2008. - 304 с. [*Avramenko A.A., Gozhenko A.I., Goydyk V.S. Peptic ulcer (essays on clinical pathophysiology). - Odessa: ООО "RA" ART-V ", 2008. - 304 p.]*

8. Баранов С.А., Нечаев В.М. Поджелудочная железа как единый функционально взаимосвязанный орган // Медицинский совет. – 2017. - № 11. – С. 148 – 151. [*Baranov S.A., Nechaev V.M. The pancreas as a single functionally interconnected organ // Medical Council. - 2017. - No. 11. - P. 148 - 151.*]

9. Авраменко А.А. «Разброс» показателей кислотности по уровням у больных хроническим хеликобактериозом как отражение внутриорганной компенсации кислотообразующей функции желудка // Клінічна та експериментальна патологія. - 2014. – Т. XII, № 2 (48). - С. 3 – 5. [*Avramenko A.A. "Spread" of acidity indicators by levels in patients with chronic Helicobacter pylori infection as a reflection of intraorgan compensation of the acid-forming function of the stomach // Clinical and experimental pathology. - 2014. - V. XII, No. 2 (48). - P. 3 - 5.*]

10. Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай // // Медицинский совет. – 2019. - № 3. – С. 26 – 33. [*Polunina T.E. Dysfunction of the sphincter of Oddi. Clinical case // // Medical Council. - 2019. - No. 3. - P. 26 - 33.*]

11. <https://compendium.com.ua/handbooks/nozologia-spravochnik/ostryj-pankreatit/>

#### **Відомості про авторів:**

1. **Авраменко А.О.:** професор, доктор медичних наук, професор кафедри охорони здоров'я Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв (Україна);

2. **Магденко Г. К.:** кандидат медичних наук, доцент кафедри охорони здоров'я Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика, м. Миколаїв (Україна);

3. **Смоляков С.М.:** завідувач гістологічної лабораторії Миколаївського обласного центру онкології, лікар - патологоанатом вищої категорії (Україна);

4. **Дерменжі О.В.:** лікар – патологоанатом вищої категорії гістологічної лабораторії Миколаївського обласного центру онкології (Україна);

5. **Короленко Р.М.:** завідувач відділення функціональної діагностики 4-ї міської лікарні м. Миколаєва, лікар УЗ-діагностики вищої категорії (Україна);

**Сведения об авторах:**

1. **Авраменко А.А.:** профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры охраны здоровья Международного классического университета имени Пилипа Орлика, г. Николаев (Украина);
2. **Магденко А. К.:** кандидат медицинских наук, доцент кафедры охраны здоровья Международного классического университета имени Пилипа Орлика, г. Николаев (Украина);
3. **Смоляков С.Н.:** заведующий гистологической лабораторией Николаевского областного центра онкологии, врач-патологоанатом высшей категории (Украина);
4. **Дерменжи Е.В.:** врач-патологоанатом высшей категории гистологической лаборатории Николаевского областного центра онкологии (Украина);
5. **Короленко Р.Н.:** заведующая отделением функциональной диагностики 4-ой городской больницы г. Николаева, врач УЗ-диагностики высшей категории (Украина);

**Information about authors:**

1. **Avramenko AA :** Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Health Protection of the International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev (Ukraine);
2. **Magdenko AK.:** Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Health Protection of the International Classical University named after Pylyp Orlik, Nikolaev (Ukraine);
3. **Smolyakov SN:** head of the histological laboratory of the Nikolaev regional center of oncology, pathologist of the highest category, (Ukraine);
4. **Dermenzhi EV:** pathologist of the highest category of the histological laboratory of the Nikolaev regional center of oncology, (Ukraine);
5. **Korolenko RN:** head of the department of functional diagnostics of the 4th city hospital in Nikolaev, doctor of ultrasound diagnostics of the highest category, (Ukraine).

**Внесок авторів / authors' contribution**

Концептуалізація (Авраменко А.О.), методологія (Авраменко А.О., Смоляков С.М., Короленко Р.М.); формальний аналіз (Авраменко А.О.), керування даних (Авраменко А.О., Магденко Г.К., Смоляков С.М., Дерменжи О.В., Короленко Р.М.); написання статті (Авраменко А.О.): статистична обробка матеріалів (Авраменко А.О.).

Всі автори прочитали й погодилися з опублікованою версією рукопису.

**Фінансування /Funding**

Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування

**Висновок комісії по біоетиці/Institutional Review Board Statement**

Для проведення дослідження отримано позитивне рішення комісії з біоетики Міжнародного класичного університету імені Пилипа Орлика (протокол N 10 від 20.06.2024), дотримано основних морально-етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень.

**Заява про поінформовану згоду /Informed Consent Statement**

Від пацієнтів було отримано письмову поінформовану згоду на обробку персональних даних та їх подальше використання.

**Конфлікт інтересів /Conflicts of Interest**

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів