



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
3(54) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол № 17 від 30.06.2025 р.)

Ідентифікатор медіа
у Реєстрі суб'єктів
у сфері медіа: R30-04449
(Рішення № 1538 від 09.05.2024 р.
Національної ради України
з питань телебачення
і радіомовлення.
Протокол № 15)

Свідectво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
серія ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com,
journal.medicine@karazin.ua

Науково-практичне видання

ВІСНИК

**Харківського національного
університету імені В.Н. Каразіна.**
Серія МЕДИЦИНА

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Засновник і видавець Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 1992 року
Періодичність виходу – 6 разів на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових друкованих
фахових видань України (категорія «Б»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «І – Охорона здоров'я» (Додаток 4 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886)
за спеціальностями: «І2 – Медицина»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

**The Journal of V.N. Karazin
Kharkiv National University.
Series MEDICINE**

<https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk>

Founder and publisher V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 1992
Published 6 times a year



Listed in the scientific printed
professional editions of Ukraine (category B)
which can publish these results in «I – Healthcare» field
(Annex 4 to Order No 886
of Ministry of Education and Science of Ukraine, 02.07.2020)
on the specialties: «I2 – Medicine»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME XXXIII
3(54) | 2025

ISSN 2313-6693 (Print)
ISSN 2313-2396 (Online)

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record № 17 of 30/06/2025)

Media identifier
in the Register of the field
of Media Entities: R30-04449
(Decision № 1538 dated 9/05/2024
of the National Council
of Television and
Radio Broadcasting of Ukraine,
Protocol № 15)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register of Publishers,
Manufacturers and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367
Issued 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail: ukrmedsci@gmail.com
journal.medicine@karazin.ua,

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИКИ ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITORS

Tsivenko Oleksij Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Belozorov Igor Viktorovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, виконуючий обов'язки завідувача кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Poteiko Petro Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhaylivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Авдосьєв Юрій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач рентгенохірургічного відділення Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Альперт Джозеф – доктор медичних наук, професор медицини, професор клінічних трансляційних наук Аризонського університету (м. Темпе, Фенікс, Сполучені Штати Америки)

Вольфганг Арнольд – доктор медичних наук, професор, Університет Віттен Хердеке (м. Віттен, Німеччина)

Горшунська Мар'яна Юрївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор кафедри психіатрії та соціальних наук, Центральний Мічиганський університет (м. Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Зупанець Ігор Альбертович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор хірургії та медично-хірургічних спеціальностей. Медична інформатика. Клінічна лікарня Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Івано-Франківськ, Україна)

Лінський Ігор Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор Інституту, завідувач відділу ургентної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Міщенко Тамара Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Avdosyev Yuriy Volodymyrovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Interventional Radiology State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine, (Kharkiv, Ukraine)

Alpert Joseph Stephen – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of Clinical Translational Sciences, University of Arizona College of Medicine (Tempe, Phoenix, United States of America)

Wolfgang Arnold – Doctor of Medicine, Full Professor, Witten/Herdecke University (Witten, Germany)

Gorshunska Maryana Yuryivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Zupanets Igor Albertovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yurii Hrihorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

Linskyi Igor Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Director of the Institute, Head of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of State Institution «Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Martynenko Oleksandr Vitaliiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Mishchenko Tamara Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden (Umea, Sweden)

Chyzh Mykola Oleksiiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Experimental Cryomedicine Department of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Shalimova Anna Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology of Medical University of Gdansk, (Gdansk, Poland)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL MEMBERS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Бичков С.О., Мартинів О.О.**
Симультанні гібридні операції при виконанні
лапароскопічних холецистектомій
- Гафт К. Л., Цілюрик В.В.,
Ремньова Н. О., Наконечний Є.В.**
Морфологічні особливості післяопераційних біоптатів
рубцевої тканини субдермальних структур черевної
стілки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота
- Колесніченко В. А., Голка Г. Г.,
Гресько І. В., Фадєєв О. Г., Олійник О. А.,
Введенський Б.П., Введенський Д.Б.**
Рентгенологічна характеристика поперекових хребців
у пацієнтів з поперековим болем і зміною рухового
контролю м'язів попереково-тазової ділянки
- Боровик К.М., Кравчун П.Г., Кадикова О.І.**
Значення сироваткового катестатину в порушеннях
обміну ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця
та хронічну серцеву недостатність в залежності
від супутньої метаболічної патології
- Кумечко М.В., Бабенко Н.М., Павлов С.Б.,
Літвінова О.Б., Торяник І.І., Бабаєва О.І.**
Корекція експресії регуляторних молекул на стадії
запалення за допомогою фотобіомодуляційної терапії
при моделюванні хронічних ран
- Тантчу Чумі Жак Кабрал**
Ехокардіографічний скринінг на ревматичну
хворобу серця серед сільських школярів Камеруну
- Самусенко Д.С., Попов М.М., Мартиненко О.В.**
Розробка моделі математичного
прогнозування перебігу захворювання
у хворих на фурункульоз носа
- Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В.**
Особливості та прогностичне значення
епітеліально-мезенхімальної трансформації
вторинно-набрякових раків грудної залози
- Гогія М.О., Курсов С.В.,
Марков О.В., Ляшок А.Л.**
Оцінка кількості рідини в грудній клітці
у пацієнтів з політравмою з різним індексом
маси тіла під впливом звичайного та рестриктивного
режимів інфузійної терапії

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є.,
Павленко Б. Л., Фуніков А.В., Руденко Г.М.,
Коробко О.А., Клименко С.В.**
Синовіальні кісти у дітей: клініка,
діагностика, лікування (аналітичний огляд
літератури та власні спостереження)
- Лядов Д.А.**
Вплив патологічних факторів на структуру
і функцію мембран еритроцитів: від молекулярного
рівня до клінічних наслідків
- Бондаренко Л.Б., Горчакова Н.О.,
Білошицька О.К., Беспалова О.Я.**
Фармакотерапевтична характеристика комбінації
флороглюцинолу та симетикону в контексті
лікування спастичних станів шлунково-кишкового
тракту (огляд літератури)

ORIGINAL RESEARCH

- Bychkov S.O., Martyniv O.O.**
Simultaneous hybrid surgeries
in performing laparoscopic cholecystectomies
- Gaft K.L., Tsiliurik V.V.,
Remnyova N.O., Nakonechnyi Ye.V.**
Morphological features of postoperative biopsies
of scar tissue of the subdermal structures of the abdominal
wall in patients with diastasis of the rectus abdominis
- Kolesnichenko V.A., Holka H.H.,
Hresko I.V., Fadiev O.H., Oliynyk A.O.,
Vvedensky B.P., Vvedensky D.B.**
Radiological characteristics of lumbar vertebrae
in patients with low back pain and change of motor control
of the muscles of the lumbopelvic region
- Borovyk K.M., Kravchun P.H., Kadykova O.I.**
The role of serum catestatin in lipid
metabolism disorders in patients with coronary
artery disease and chronic heart failure depending
on concomitant metabolic pathology
- Kumechko M.V., Babenko N.M., Pavlov S.B.,
Litvinova O.B., Torianyk I.I., Babaieva O.I.**
Correction of regulatory molecules expression
at the inflammation stage using photobiomodulation
therapy in chronic wound modeling
- Tantchou Tchoumi Jacques Cabral**
Echocardiographic screening for rheumatic
heart disease in rural cameroon school children
- Samusenko D.S., Popov M.M., Martynenko O.V.**
Development of a model
for mathematical prediction of the course
of the disease in patients with nasal furunculosis
- Bilyi O.M., Yakovtsova I.I., Ivakhno I.V.**
Peculiarities and prognostic significance
of epithelial-mesenchymal transition
in secondary edematous breast cancers
- Gogiya M.O., Kursov S. V.,
Markov O.V., Liashok A.L.**
Assessment of thoracic fluid volume in polytrauma
patients with different body mass indexes
under standard and restrictive
infusion therapy regimens

LITERATURE REVIEW

- Konopliyskyi V.S., Korobko Yu.Ye.,
Pavlenko B.L., Funikov A.V., Rudenko H.M.,
Korobko O.A., Klymenko S.V.**
Synovial cysts in children: clinical features,
diagnostics, treatment (analytical review
of the literature and own observation)
- Liadov D.A.**
The impact of pathological factors on the structure
and function of erythrocyte membranes: from the molecular
level to clinical consequences
- Bondarenko L.B., Gorchakova N.O.,
Biloshitska O.K., Beshpalova O.Ya.**
Pharmacotherapeutic characteristics of the combination
of phloroglucinol and simethicone in the context
of the treatment of spastic conditions of the
gastrointestinal tract (literature review)

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-01>

УДК: 616-089.168:616.366-003.7:616.411-089.87:617.55-089.168



Симультанні гібридні операції при виконанні лапароскопічних холецистектомій

Бичков С.О.,  <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

Мартинів О.О.,  <https://orcid.org/0009-0007-1716-3999>, e-mail: oleh09170@gmail.com

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Simultaneous hybrid surgeries in performing laparoscopic cholecystectomies

Bychkov S.O.,  <https://orcid.org/0000-0001-5413-3536>, e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

Martyniv O.O.,  <https://orcid.org/0009-0007-1716-3999>, e-mail: oleh09170@gmail.com

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гібридна симультанна операція, жовчнокам'яна хвороба, гематологічні захворювання селезінки, спленектомія, лапароскопічна холецистектомія, герніопластика, лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія.

Для кореспонденції:

Бичков Сергій Олександрович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

© Бичков С.О., Мартинів О.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Симультанні оперативні втручання під час лапароскопічної холецистектомії становлять 0,5–16% від загальної кількості операцій. Мінімально інвазивні лапароскопічні технології та традиційна відкрита хірургія творчо поєднані у гібридних лапароскопічних методах. Поєднуючи мінімально інвазивні методи з концепціями звичайної відкритої хірургії, гібридні лапароскопічні методи прагнуть максимально використати переваги кожного з них.

Мета роботи – вивчення ефективності проведення симультанних операцій з використанням гібридних технологій при поєднанні жовчнокам'яної хвороби із захворюваннями органів черевної порожнини.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 243 хворих, яким виконані гібридні симультанні операції з приводу поєднаних захворювань органів черевної порожнини з жовчнокам'яною хворобою, що склало 2,2% з усіх лапароскопічних холецистектомій. Показаннями для виконання симультанних операцій були грижі передньої черевної стінки (211 хворих), фіброміома матки (24 хворі) та гематологічні захворювання селезінки (8 хворих). Всі гібридні симультанні операції були заздалегідь заплановані.

Результати та їх обговорення. Встановлено недоцільним виконувати повністю лапароскопічним доступом симультанні операції при поєднанні жовчнокам'яної хвороби з пупковими грижами, грижами білої лінії живота та вентральними післяопераційними грижами середніх та великих розмірів. Операцією вибору у таких хворих може бути гібридна симультанна операція (лапароскопічна холецистектомія та відкрита герніопластика). У хворих при розмірі селезінки у краніокаудальному напрямі більше 20 см першим етапом виконувалась лапароскопічна холецистектомія з подальшою відкритою спленектомією. Виконання лапароскопічної спленектомії у цих хворих визнано недоцільним, оскільки виникають технічні труднощі виконання операції і втрачаються переваги малоінвазивної технології.

Висновки. При поєднанні жовчнокам'яної хвороби з пупковими грижами, грижами білої лінії живота та вентральними післяопераційними грижами середніх та великих розмірів операцією вибору є гібридна симультанна операція (лапароскопічна холецистектомія та відкрита герніопластика). Виконання гібридних симультанних операцій (лапароскопічна холецистектомія та лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія) дозволяє при незначному збільшенні тривалості втручання зберегти цілісність передньої черевної стінки та виконати за потреби реконструктивну пластику на м'язовій тканині, що характеризується високою ефективністю та супроводжується значним медико-соціальним ефектом. При значній спленомегалії застосування лапароскопічного доступу стає недоцільним та показано виконання при поєднанні жовчнокам'яної хвороби з гематологічними захворюваннями селезінки гібридної симультанної операції (лапароскопічна холецистектомія та відкрита спленектомія).

Для цитування:

Бичков С.О., Мартинів О.О. Симультанні гібридні операції при виконанні лапароскопічних холецистектомій.
Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 3 (54).
С. 310–321. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-01>

Keywords:

hybrid simultaneous operation,
gallstone disease, hematologic spleen
diseases, splenectomy, laparoscopic
cholecystectomy, hernioplasty,
laparoscopic-assisted transvaginal
hysterectomy.

For correspondence:

Bychkov Serhii Oleksandrovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Surgical
Diseases;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua

© Bychkov S.O., Martyniv O.O., 2025

ABSTRACT

Background. Simultaneous surgical interventions during laparoscopic cholecystectomy account for 0.5–16% of the total number of operations. Minimally invasive laparoscopic technologies and traditional open surgery are creatively combined in hybrid laparoscopic methods. By integrating minimally invasive techniques with conventional open surgery concepts, hybrid laparoscopic methods aim to maximize the advantages of each.

Purpose – study of the effectiveness of simultaneous operations using hybrid technologies in cases of gallstone disease combined with abdominal organ diseases.

Materials and Methods. The study analyzed the treatment results of 243 patients who underwent hybrid simultaneous surgeries for combined abdominal diseases with gallstone disease, which accounted for 2.2% of all laparoscopic cholecystectomies. Indications for simultaneous surgeries included anterior abdominal wall hernias (211 patients), uterine fibroids (24 patients), and hematologic spleen diseases (8 patients). All hybrid simultaneous surgeries were pre-planned.

Results. It was found that fully laparoscopic simultaneous operations are not advisable for cases combining gallstone disease with umbilical hernias, midline abdominal hernias, and medium to large ventral postoperative hernias. In such cases, the preferred surgical option is a hybrid simultaneous operation (laparoscopic cholecystectomy and open hernioplasty). In patients with a spleen size exceeding 20 cm in the craniocaudal direction, the first stage involved laparoscopic cholecystectomy, followed by open splenectomy. Performing laparoscopic splenectomy in these patients was deemed inappropriate due to technical difficulties and the loss of minimally invasive advantages.

Conclusions. When gallstone disease is combined with umbilical hernias, midline abdominal hernias, and medium to large ventral postoperative hernias, the surgery of choice is a hybrid simultaneous operation (laparoscopic cholecystectomy and open hernioplasty). Performing hybrid simultaneous operations (laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic-assisted transvaginal hysterectomy) allows for the preservation of the integrity of the anterior abdominal wall while enabling reconstructive muscle tissue plastic surgery if necessary. This approach has high efficiency and significant medical-social benefits. In cases of significant splenomegaly, laparoscopic access becomes inappropriate, and a hybrid simultaneous operation (laparoscopic cholecystectomy and open splenectomy) is recommended for gallstone disease combined with hematologic spleen diseases.

For citation:

Bychkov SO, Martyniv OO. Simultaneous hybrid surgeries in performing laparoscopic cholecystectomies.
The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine. 2025;3(54):310–321.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-01>

ВСТУП

Прогресивний розвиток передових медичних технологій дозволив по-новому поглянути на проблеми діагностики та лікування хірургічних захворювань загалом і визначив створення нових методів лікування, заснованих насамперед на принципі «малоінвазивності», тобто мінімального травмування органів і тканин у результаті лікування. Найбільшого поширення малоінвазивні методики лікування набули при жовчнокам'яній хворобі (ЖКХ). Згідно зі статистикою різних авторів до 30% дорослого населення страждає на ЖКХ, з них до 14% хворих мають супутню патологію хірургічного профілю [1–3].

Поєднані захворювання, за даними ВООЗ, спостерігаються у 20–30% хворих хірургічного профілю, тому симультанні операції (СО) повинні виконуватися часто, але фактично їх частка не перевищує 1,5–6% від загальної кількості хірургічних втручань. Основними причинами негативного ставлення хірургів до СО є збільшення ризику ускладнень та смертності, часте

INTRODUCTION

The progressive development of advanced medical technologies has led to a new perspective on the diagnosis and treatment of surgical diseases, highlighting the creation of new treatment methods based on the principle of «minimally invasive surgery». These techniques aim to minimize tissue and organ trauma during treatment. Minimally invasive treatment methods have become most widespread in gallstone disease (GSD). According to various authors, up to 30% of the adult population suffers from GSD, and among them, up to 14% have comorbid surgical conditions [1–3].

According to WHO data, combined diseases are observed in 20–30% of surgical patients. Therefore, simultaneous operations (SO) should be performed frequently; however, in practice, they account for only 1.5–6% of all surgical interventions. The primary reasons for surgeons' reluctance to perform simultaneous operations include increased risks of complications and mortality, frequent occurrence of comorbidities

виявлення поєднаних захворювань у осіб похилого та старечого віку, збільшення тривалості оперативного втручання, неповне доопераційне дослідження [4–6].

В останні десятиліття намітилася чітка тенденція до збільшення кількості хворих із поєднанням доброякісних гінекологічних новоутворень, переважно міоми матки, та ЖКХ. Підвищення ефективності лікування гінекологічних хворих, які потребують оперативного втручання, за наявності у них поєднаної хірургічної патології досягається за рахунок виконання СО. Необхідність виконання поєднаної холецистектомії більшість авторів пояснюють високим ризиком розвитку в ранньому післяопераційному періоді різних ускладнень холелітіазу [7, 8].

Упродовж останніх років привертає увагу проблема СО, якими є оперативні втручання, що виконуються одночасно на двох чи більше органах з приводу різних захворювань. Основною метою їх є зниження хірургічного навантаження на організм пацієнта за умов повного та радикального об'єму операції. Зацікавленість цією проблемою, що різко зросла, відзначається з 90-х років минулого сторіччя, це пояснюється цілою низкою причин: збільшенням тривалості життя, вдосконаленням діагностичних методик, підвищенням якості анестезіологічної та реанімаційної допомоги, широким впровадженням малоінвазивних втручань. Вважається, що розділення оперативного лікування поєднаних захворювань у багатьох випадках може призвести до затримки оптимальних термінів хірургічної корекції супутніх патологічних змін, а також розвитком у ранньому післяопераційному періоді загострення або ускладнення нескоригованого симультанного захворювання [9, 10].

Термін «симультанна» операція з'явився понад 50 років тому [11]. Поняття «симультанна операція» було введено в медичну літературу М. Реіфферсхейд у 1971 році і вперше згадується в його статті: «Одночасне втручання у черевній порожнині: хірургічні аспекти».

Найбільшого поширення набули СО на основі лапароскопічних втручань, і навіть за їх поєднання з традиційними. Мінімально інвазивні лапароскопічні технології та традиційна відкрита хірургія творять поєднані у гібридних лапароскопічних методах. Поєднуючи мінімально інвазивні методи з концепціями звичайної відкритої хірургії, гібридні лапароскопічні методи прагнуть максимально використати переваги кожного з них. Цінність гібридних підходів полягає в їх здатності покращувати результати лікування пацієнтів у складних ситуаціях, які потребують міждисциплінарного підходу, знижувати інвазивність та підвищувати ефективність та безпеку оперативних втручань. Використання комбінованих операційних доступів (лапароскопічного, лапаротомного, піхвового) вирішують складні хірургічні проблеми, які не можуть бути вирішеними при одних лише лапароскопічних підходах [12–14].

Таким чином, початок нового тисячоліття ознаменувався не лише вдосконаленням лапароскопічної хірургії, а й народженням нового принципу малоінвазивної хірургії, який включає комбінацію лапароскопічної техніки з елементами економної традиційної хірургії. Незважаючи на широке застосування лапароскопічних технологій в лікуванні поєднаних захворювань органів черевної порожнини, залишається досить багато невирішених і дискусійних проблем, пов'язаних

in elderly patients, prolonged surgical time, and incomplete preoperative examination [4–6].

In recent decades, there has been a clear trend towards an increasing number of patients with combined benign gynecological tumors, mainly uterine fibroids, and GSD. The effectiveness of gynecological surgery in such patients is enhanced through simultaneous operations. The necessity for combined cholecystectomy is explained by the high risk of complications from cholelithiasis in the early postoperative period [7, 8].

In recent years, there has been growing interest in simultaneous operations, which involve interventions on two or more organs for different diseases at the same time. The primary goal of these operations is to reduce surgical stress while ensuring a complete and radical procedure. Interest in this issue has surged since the 1990s due to several factors: increased life expectancy, improved diagnostic techniques, enhanced anesthetic and resuscitation care, and widespread implementation of minimally invasive interventions. Delaying surgical correction of comorbid conditions can lead to early postoperative exacerbation or complications of the unaddressed disease [9, 10].

The term «simultaneous operation» emerged over 50 years ago [11]. It was introduced into medical literature by M. Reifferscheid in 1971 in his article: «Simultaneous Interventions in the Abdominal Cavity: Surgical Aspects».

SO based on laparoscopic interventions have become the most common, including their combination with traditional techniques. Minimally invasive laparoscopic technologies and traditional open surgery are creatively integrated into hybrid laparoscopic methods, maximizing the benefits of both. Hybrid approaches improve patient outcomes in complex cases requiring an interdisciplinary approach, reducing invasiveness while enhancing efficiency and safety. The use of combined surgical access methods (laparoscopic, laparotomic, vaginal) addresses complex surgical challenges that cannot be solved through laparoscopic approaches alone [12–14].

Thus, the beginning of the new millennium has been marked not only by another advancement in laparoscopic surgery but also by the birth of a new principle of minimally invasive surgery, incorporating laparoscopic techniques with elements of conservative traditional surgery. Despite the widespread use of laparoscopic technologies in treating combined abdominal diseases, many unresolved and controversial issues remain regarding the use of hybrid laparoscopic technologies for these conditions.

з використанням гібридних лапароскопічних технологій при лікуванні поєднаних захворювань органів черевної порожнини.

Мета роботи – вивчення ефективності проведення СО з використанням гібридних технологій при поєднанні ЖКХ із захворюваннями органів черевної порожнини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ретроспективне дослідження базується на досвіді лікування 243 хворих у Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 філії Центру охорони здоров'я акціонерного товариства «Українська Залізниця» з 1994 по 2024 рр., яким виконані гібридні СО з приводу поєднаних захворювань органів черевної порожнини з ЖКХ, що склало 2,2% з усіх лапароскопічних холецистектомій (ЛХЕ). Серед хворих – жінок 155 (63,8%), чоловіків – 88 (36,2%), вік пацієнтів коливався в межах 29–73 роки (в середньому – $59,8 \pm 4,3$ р.).

Критерії включення до дослідження: хворі на ЖКХ у поєднанні із захворюваннями органів черевної порожнини (грижі передньої черевної стінки, фіброміома матки, гематологічні захворювання селезінки), вік хворих від 18 років, чоловіки та жінки.

Критерії виключення: молодший вік, вагітність, хронічні захворювання внутрішніх органів з розвитком печінкової або ниркової недостатності, алкоголізм та наркоманія, онкологічні захворювання будь-якої локалізації.

У всіх хворих було встановлено діагноз ЖКХ, з них хронічний холецистит було діагностовано у 198 (81,5%) хворих, гострий холецистит – у 45 (18,5%). Крім ЖКХ, що стала показанням до ЛХЕ, у хворих було виявлено наступні поєднані захворювання органів черевної порожнини, що вимагали хірургічної корекції: у 211 хворих було діагностовано грижі передньої черевної стінки, у 24 – фіброміома матки та у 8 – гематологічні захворювання селезінки. У всіх хворих гібридні СО були заздалегідь заплановані.

Дослідження проводилось у рамках науково-дослідної роботи кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення особливостей запалення й перебігу репаративного процесу при хірургічній патології в залежності від етіологічного чинника та розробка методів корекції ускладнень за допомогою мініінвазивних хірургічних технологій» № 0124U003337, схвалено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (протокол № 4/1 від 11 грудня 2024 р.).

Дослідження проводилося відповідно до вимог біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України. Всім хворим після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні було проведено повноцінне обстеження, що включало: клініко-лабораторні методи, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, гістероскопію, фіброгастроуденоскопію, за показаннями виконувалися спіральна комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія з можливістю 3-D реконструкції.

Objective – to study the effectiveness of simultaneous operations using hybrid technologies in cases of gallstone disease combined with abdominal organ diseases.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Retrospective study is based on the treatment experience of 243 patients at the Kharkiv Clinical Railway Hospital No. 2, a branch of the Health Protection Center of the Joint Stock Company «Ukrainian Railways» from 1994 to 2024. These patients underwent hybrid simultaneous surgeries for combined abdominal diseases with GSD, representing 2.2% of all laparoscopic cholecystectomies (LCE). Among them, 155 (63.8%) were women and 88 (36.2%) were men, with an age range of 29 to 73 years (mean age: 59.8 ± 4.3 years).

Inclusion criteria: patients diagnosed with cholelithiasis in combination with other abdominal pathologies (such as anterior abdominal wall hernias, uterine fibroids, or hematologic disorders of the spleen); age 18 years and older; both male and female patients.

Exclusion criteria: patients under 18 years of age, pregnant women, individuals with chronic internal organ diseases leading to hepatic or renal failure, those with a history of alcoholism or drug addiction, and patients with malignancies of any localization.

All patients were diagnosed with GSD, including 198 (81.5%) with chronic cholecystitis and 45 (18.5%) with acute cholecystitis. In addition to GSD, the patients had the following combined abdominal diseases requiring surgical correction: anterior abdominal wall hernias in 211 patients, uterine fibroids in 24 patients, and hematologic spleen diseases in 8 patients. All hybrid SO were pre-planned.

This study was carried out as part of the research project of the Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine: «Investigation of inflammation characteristics and reparative processes in surgical pathology depending on the etiological factor, and development of methods for managing complications using minimally invasive surgical technologies» (№0124U003337). The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Faculty of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol № 4/1 11.12.2024).

The research was conducted in compliance with bioethical standards, the principles of the Declaration of Helsinki (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the applicable laws of Ukraine. All patients provided written informed consent prior to participation. A comprehensive diagnostic evaluation was performed, including clinical and laboratory tests, abdominal ultrasound, hysteroscopy, and fibrogastroduodenoscopy. When indicated, spiral computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) with 3D reconstruction were also carried out.

The control group consisted of 86 patients: 61 underwent isolated laparoscopic cholecystectomy

Контрольну групу склали 86 хворих, з яких у 61 хворого виконана ізольована ЛХЕ, у 14 хворих – лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія і у 11 хворих – відкрита спленектомія (ВСЕ). У контрольній групі чоловіків було 29 (33,7%), жінок – 57 (66,3%), вік пацієнтів коливався в межах 25–77 років (в середньому – $50,1 \pm 4,6$ р.).

Відеолапароскопічні хірургічні втручання виконувалися за допомогою комплексу Karl Storz (Німеччина), інтраопераційно як дисектор і коагулятор застосовувалась ультразвукова установка «Harmonic Scalpel. Ultracision» (Ethicon, США) та для обробки судинної ніжки селезінки застосовували степлери Endo-GIA (Autosuture; США).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA 10.0. Значимість відмінностей кількісних ознак, що підпорядковуються нормальному розподілу, оцінювалися за допомогою t-тесту Стюдента. Для аналізу якісних значень використовувався однобічний точний критерій Фішера для незв'язаних груп. Відмінності вважалися достовірними у разі $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Гібридні СО виконані при поєднанні ЖКХ з пупковими грижами (132 хворих), грижами білої лінії живота (21 хворий) та вентральними післяопераційними грижами середніх та великих розмірів (58 хворих). Розподіл хворих з вентральними післяопераційними грижами в залежності від попереднього оперативного втручання був таким: у 23 хворих після верхньосередньої лапаротомії, у 14 хворих після апендектомії, у 11 хворих після грижосічення з приводу пупкових гриж і у 10 хворих після різних гінекологічних операцій з доступом за Пфannenштилем.

При пупкових грижах, вентральних післяопераційних грижах після верхньосередньої лапаротомії і грижах білої лінії живота використовували герніолапароскопічний доступ. Після розтину грижового мішка, звільнення від спайок і зрощень, занурення грижового вмісту у черевну порожнину перший троакар вводився через грижові ворота. Навколо троакара накладався кисетний шов. Під контролем лапароскопа вводилися інші троакари з маніпуляторами, виконувалася ЛХЕ за загальноприйнятою методикою, яка завершувалася вилученням жовчного міхура через грижові ворота, після чого здійснювалася герніопластика за методом Сапезько при розмірах грижових воріт до 2 см та поліпропіленовою сіткою при середніх та великих розмірах грижових воріт.

При вентральних післяопераційних грижах після апендектомії та гінекологічних операцій з доступом за Пфannenштилем перший троакар вводився під мечоподібним відростком за методом Хассана, проводили лапароскопічну ревізію черевної порожнини з обов'язковим оглядом ділянки грижових воріт, наступні троакари встановлювалися під контролем лапароскопа, виконувалася ЛХЕ, жовчний міхур переміщався до грижових воріт і вилучався з черевної порожнини під час грижосічення. Другим етапом операції виконувалося грижосічення з пластикою грижових воріт поліпропіленовою сіткою.

(LC), 14 underwent laparoscopically assisted transvaginal hysterectomy, and 11 underwent open splenectomy (OS). The group included 29 men (33.7%) and 57 women (66.3%), with an age range of 25 to 77 years (mean age: 50.1 ± 4.6 years).

Laparoscopic procedures were performed using the Karl Storz system (Germany). Intraoperatively, an ultrasonic device – Harmonic Scalpel Ultracision (Ethicon, USA) – was used for dissection and coagulation. For vascular pedicle control during splenectomy, Endo-GIA staplers (Autosuture, USA) were utilized.

Statistical analysis was performed using the STATISTICA 10.0 software package. The significance of differences in normally distributed quantitative variables was assessed using Student's t-test. For categorical data, Fisher's exact test for independent groups was applied. A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Hybrid surgical interventions were performed in cases combining cholelithiasis with umbilical hernias (132 patients), epigastric hernias (21 patients), and medium to large postoperative ventral hernias (58 patients). The distribution of patients with ventral postoperative hernias by previous surgical intervention was as follows: 23 patients after upper midline laparotomy, 14 after appendectomy, 11 after umbilical hernia repair, and 10 after various gynecological surgeries using Pfannenstiel access.

For umbilical hernias, ventral postoperative hernias after upper midline laparotomy, and white line hernias, a herniolaparoscopic approach was used. After dissecting the hernial sac, freeing adhesions, and repositioning the hernial contents into the abdominal cavity, the first trocar was inserted through the hernial orifice. A purse-string suture was placed around the trocar. Under laparoscopic control, additional trocars with manipulators were inserted, and LC was performed using the standard technique. The gallbladder was extracted through the hernial orifice, followed by hernioplasty using the Sapezhko method for hernial orifices up to 2 cm and polypropylene mesh for medium-to-large hernial orifices.

For ventral postoperative hernias after appendectomies and gynecological operations with Pfannenstiel access, the first trocar was inserted subxiphoidally using the Hasson technique, followed by a laparoscopic revision of the abdominal cavity with mandatory inspection of the hernial orifices. Additional trocars were placed under laparoscopic control, LC was performed, and the gallbladder was moved towards the hernial orifices for extraction during hernia repair. The second stage of the operation involved hernia repair with polypropylene mesh.

The average duration of surgery compared to isolated LC increased by 20–55 minutes. No intraoperative or postoperative complications were observed, with an average operation duration of 76.9 ± 8.7 minutes.

Середній час операції у порівнянні з ізольованою ЛХЕ збільшувався на 20–55 хв. Інтра- та післяопераційних ускладнень не спостерігали, середня тривалість операції склала $76,9 \pm 8,7$ хв.

У 24 хворих СО виконано при поєднанні ЖКХ з фіброміомою матки. При надходженні поряд із симптомами ЖКХ у хворих спостерігалася гінекологічна симптоматика (болі внизу живота, маткові кровотечі, збільшення розмірів матки, порушення функції сечового міхура). При виявленні гінекологічної патології до лікування хворих підключали гінеколога.

Діагноз ставився на підставі клінічної картини, даних УЗД з використанням трансабдомінального та трансвагінального датчиків, гістероскопії, діагностичного вишкрібання порожнини матки з подальшим гістологічним дослідженням. При УЗД визначали розміри матки, кількість, розміри та локалізацію фіброматозних вузлів (інтрамуральний, субсерозний та субмукозний), наявність ендометріозних вузлів, стан ендометрія, маткових труб та яєчників. Показання до оперативного лікування визначалися гінекологом.

У всіх хворих діагноз фіброміоми матки був встановлений до оперативного втручання, операції були заздалегідь заплановані, що дозволило сформулювати на операцію дві бригади (ендохірургічну та гінекологічну).

У хворих при поєднанні ЖКХ із фіброміомою матки першим етапом операції виконувалася ЛХЕ, яка завершувалася переміщенням жовчного міхура у малий таз. Обов'язково виконувалася лапароскопічна ревізія органів малого таза з підтвердженням діагнозу. Після чого до операції підключалася бригада гінекологів і виконувалася лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія. Жовчний міхур витягувався з черевної порожнини трансвагінально бригадою гінекологів.

Зважаючи на те, що гінекологічний етап операції був більш травматичним, у післяопераційному періоді хворі спостерігалися у гінекологічному відділенні за участю ендохірурга.

Інтра- та післяопераційних ускладнень не було, середня тривалість операції склала $123,5 \pm 15,9$ хв. Порівнюючи тривалість оперативних втручань у хворих, яким виконувалася тільки лапароскопічно асистована трансвагінальна гістеректомія та хворим, яким виконувались ЛХЕ та лапароскопічно асистована трансвагінальна гістеректомія, було виявлено збільшення витрат часу на $27,2 \pm 14,7$ хв ($p > 0,05$). Різниця в інтраопераційній крововтраті, а також у післяопераційних ускладненнях в обох групах хворих не виявлено ($p > 0,05$).

У 8 хворих з гематологічними захворюваннями селезінки (6 хворих із спадковою гемолітичною анемією та 2 хворих з тромбоцитопенічною пурпурою) СО виконання за гібридною технологією, поєднуючи лапароскопічний і лапаротомний доступи (рис. 1). Першим етапом виконувалася ЛХЕ за загальноприйнятною методикою. Після ЛХЕ в положенні лежачи на спині, селезінкова ділянка досліджувалася на предмет додаткових селезінок, оскільки радикальність СО при гематологічних захворюваннях селезінки залежить не тільки від видалення самої селезінки. За рахунок оптичного збільшення розмірів зображення відеолапароскопія сприяла виявленню і видаленню додаткової селезінки у 2-х хворих (рис. 2).

In 24 patients, SO was performed for the combination of GSD and uterine fibroids. Upon admission, in addition to symptoms of GSD, these patients exhibited gynecological symptoms such as lower abdominal pain, uterine bleeding, uterine enlargement, and bladder dysfunction. A gynecologist was involved in the treatment upon the detection of gynecological pathology.

Diagnosis was based on clinical presentation, ultrasound (US) using transabdominal and transvaginal probes, hysteroscopy, and diagnostic uterine cavity curettage followed by histological examination. US assessed uterine size, number, size, and location of fibromatous nodes (intramural, subserous, and submucous), presence of endometriotic nodes, and the condition of the endometrium, fallopian tubes, and ovaries. The gynecologist determined the indications for surgery.

In all patients, the diagnosis of uterine fibroids was established preoperatively, and the procedures were planned in advance, allowing for the formation of two surgical teams (endoscopic and gynecological). The first stage of surgery involved LC, culminating in the relocation of the gallbladder into the minor pelvis. A mandatory laparoscopic examination of pelvic organs was performed to confirm the diagnosis. The gallbladder was extracted transvaginally by the gynecological team.

As the gynecological stage of surgery was more traumatic, postoperative monitoring was conducted in the gynecological department with the involvement of an endoscopic surgeon.

No intraoperative or postoperative complications were observed, with an average surgery duration of 123.5 ± 15.9 minutes. A comparison of operative duration between patients who underwent only laparoscopically assisted transvaginal hysterectomy and those who underwent both laparoscopic cholecystectomy (LC) and laparoscopically assisted transvaginal hysterectomy revealed an increase in surgical time by 27.2 ± 14.7 minutes in the combined procedure group ($p > 0.05$). No statistically significant differences were observed between the groups in terms of intraoperative blood loss or postoperative complications ($p > 0.05$).

In eight patients with hematologic disorders of the spleen (six with hereditary hemolytic anemia and two with thrombocytopenic purpura), splenectomy (SE) was performed using a hybrid technique that combined laparoscopic and open approaches (Fig. 1). The first stage involved a standard laparoscopic cholecystectomy (LC). With the patient in the supine position following LC, the splenic region was thoroughly inspected for accessory spleens, as complete removal of all splenic tissue is essential for achieving radical treatment in hematologic conditions. The optical magnification provided by laparoscopy facilitated the identification and excision of accessory spleens in two cases (Fig. 2).

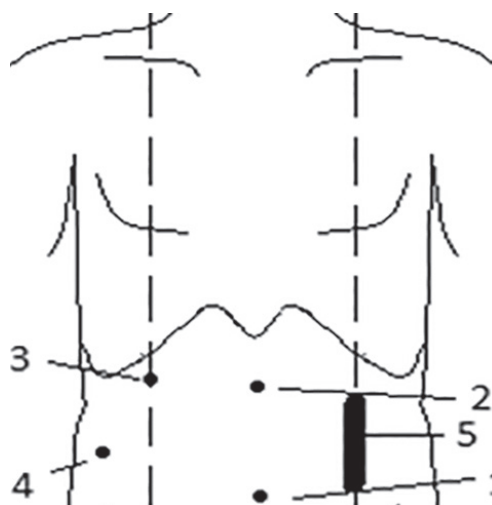


Рис. 1. Схема операційних доступів при гібридній СО (ЛХЕ+ ВСЕ)
1–4) троакальні точки для виконання ЛХЕ; 5) мінілапаротомія для виконання ВСЕ
Fig. 1. Surgical access points used in hybrid SO (LC + OS)
1–4) trocar sites for LC; 5) mini-laparotomy site for OS

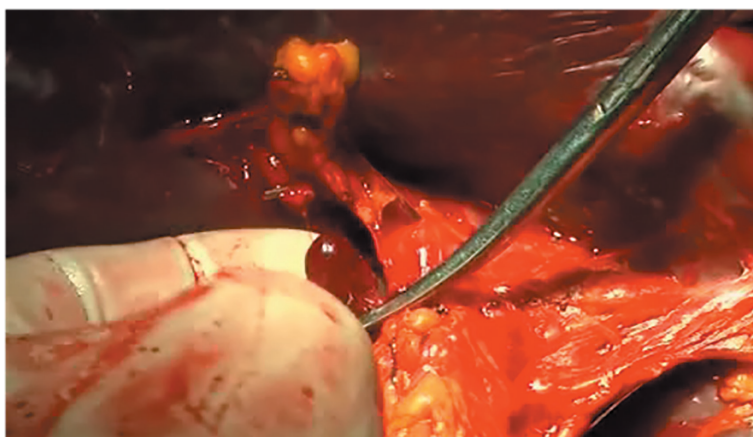


Рис. 2. Додаткова селезінка
Fig. 2. Accessory spleen

На лапароскопічному етапі, якщо дозволяли технічні можливості, проводилась часткова мобілізація селезінки. Другим етапом виконувалась ВСЕ. Ми зупинимось на деяких технічних моментах виконання ВСЕ. Після виконання міні-лапаротомії завдовжки до 10 см у лівій мезогастральній ділянці по середньоключичній лінії хворий переводився в праве лежаче положення з незначним нахилом операційного стола в зворотне положення Тренделенбурга, при якому органи черевної порожнини зміщуються від селезінки, при цьому селезінка залишається фіксованою зв'язками в піддіафрагмальному просторі. Це забезпечує кращий загальний огляд і безпечний доступ до воріт селезінки.

Мобілізацію селезінки проводили ультразвуковими ножицями без постійної зміни коагуляційних та ріжучих інструментів, що скорочувало час операції. На початку ВСЕ здійснювали розсічення зрощень із сальником, товстокишково-селезінкової, шлунково-селезінкової, підшлунково-селезінкової і селезінково-ниркової зв'язок відповідно. Для обробки судинної ніжки у воротах селезінки використовували лінійний степлер (Autosuture; США). Застосування даного апарата

During the laparoscopic stage, partial mobilization of the spleen was performed when technically feasible. The second stage involved open splenectomy (OS). Several technical aspects of this procedure warrant attention. A mini-laparotomy (up to 10 cm in length) was made in the left mesogastric region along the midclavicular line. The patient was then repositioned into a right lateral decubitus posture with a slight reverse Trendelenburg tilt, which allowed the abdominal organs to shift away from the spleen while it remained fixed in the subdiaphragmatic space by its suspensory ligaments. This position provided excellent exposure and safe access to the splenic hilum.

Splenic mobilization was carried out using ultrasonic shears, which eliminated the need for frequent instrument changes between cutting and coagulating tools, thereby reducing operative time. At the beginning of OS, adhesions with the omentum, as well as the splenocolic, gastrosplenic, pancreatosplenic, and splenorenal ligaments, were sequentially divided. A linear stapler (Autosuture, USA) was used to transect the splenic vascular pedicle. The use of this device obviated the need for precise dissection of the vessels and simplified the

не вимагало прецизійного виділення судин і спрощувало найбільш відповідальний етап операції. Після прошивання судинної ніжки отримували лінійний скрепочний шов, що забезпечує надійний гемостаз (рис. 3). Розсічення зрощень та зв'язок слід проводити з невеликим натягом тканин якомога ближче до селезінки, але без пошкодження селезінкової капсули.

Показанням для виконання ВСЕ була спленомегалія при розмірі селезінки у краніокаудальному напрямі більше 20 см, визначеною при проведенні УЗД, томографії та лапароскопії. Максимальний розмір видаленої селезінки становив 32 x 19 x 15 см. При виконанні гібридної СО (ЛХЕ+ ВСЕ) середня тривалість операції склала $109,4 \pm 21,2$ хв., інтра- та післяопераційних ускладнень не відмічено.



Рис. 3. Обробка судинної ніжки селезінки лінійним степлером
Fig. 3. Vascular pedicle of the spleen managed with a linear stapler

Порівнюючи тривалість оперативних втручань у хворих, яким виконувалася тільки спленектомія та хворим, яким виконувались холецистектомія та спленектомія було виявлено незначне збільшення витрат часу на 20-30 хв. Різниця в інтраопераційній крововтраті, а також у післяопераційних ускладненнях в обох групах хворих не виявлено ($p > 0,05$). Терміни перебування у стаціонарі також були однаковими, хворі виписувалися на 7-9 добу.

ОБГОВОРЕННЯ

При оцінці можливості виконання СО враховували тимчасовий фактор втручання та необхідність запобігання взаємоінфікуванню тканин, виникнення технічних труднощів під час хірургічної корекції основного захворювання. У 8 хворих, які не увійшли до групи досліджуваних хворих, довелося відмовитися від виконання СО, оскільки при виконанні ЛХЕ у 5 з них виникли технічні труднощі, які значно збільшили тривалість операції, і у 3 виявлені перивезикальні абсцеси. З них 6 хворих були з вправними грижами передньої черевної стінки і 2 хворих з фіброміомами матки. Виконання СО вважали недоцільним через невиправдане підвищення операційного ризику. Відмова від виконання СО через невиправдане підвищення операційного ризику не є кроком назад або визнанням невдачі, а навпаки, своєчасно виконана відмова свідчить про розсудливість та зрілість хірурга. Такий підхід сприяє зниженню психологічного вантажу невдачі,

most critical stage of the procedure, producing a reliable linear staple line and achieving secure hemostasis (Fig. 3). Adhesions and ligaments were divided under gentle tension, as close to the splenic surface as possible without damaging the splenic capsule.

The indication for open splenectomy was splenomegaly, defined as a craniocaudal spleen length exceeding 20 cm, confirmed by ultrasound, CT, or laparoscopy. The largest spleen removed measured 32 x 19 x 15 cm. The mean duration of the hybrid procedure (LC + OS) was 109.4 ± 21.2 minutes. No intraoperative or postoperative complications were observed.

When comparing operative times between patients who underwent splenectomy alone and those who underwent combined cholecystectomy and splenectomy, a modest increase in duration (by 20–30 minutes) was noted in the combined group. However, there were no statistically significant differences between the groups in terms of intraoperative blood loss or postoperative complications ($p > 0.05$). Hospital stays were comparable, with patients being discharged between postoperative days 7 and 9.

DISCUSSION

When assessing the feasibility of performing simultaneous operations (SO), factors such as the duration of intervention and the need to prevent cross-infection of tissues, as well as technical difficulties during surgical correction of the primary disease, were taken into account. In eight patients who were not included in the study group, SO had to be abandoned. In five of these cases, technical difficulties during laparoscopic cholecystectomy (LC) significantly prolonged the operation, and in three cases, perivesical abscesses were detected. Among them, six patients had reducible anterior abdominal wall hernias, and two had uterine fibroids. Performing SO in these cases was deemed inappropriate due to an unjustified increase in surgical risk. The decision to abandon SO for this reason should not be considered a setback or failure but rather a reflection of the surgeon's prudence and maturity.

A significant proportion (86.8%) of hybrid SO cases involved patients with anterior abdominal wall hernias.

який у певних ситуаціях провокує тактику «будь-яким шляхом» виконати СО і, як наслідок, часто призводить до найсерйозніших ускладнень.

Велику питому вагу (86,8%) серед гібридних СО становили хворі з грижами передньої черевної стінки. Вивчення локального статусу проводили за допомогою клінічних методик, даних герніометрії та результатів УЗД у зоні гризових воріт. Уточнювали вправність грижі, оцінювали справжні розміри гризових воріт, визначали наявність додаткових дефектів апоневрозу, багатокамерність гризового мішка, стан шкіри над гризовим випинанням [15, 16].

Як і більшість авторів [3, 9, 17, 18] вважаємо недоцільним виконувати повністю лапароскопічним доступом СО при поєднанні ЖКХ з пупковими грижами, грижами білої лінії живота та вентральними післяопераційними грижами середніх та великих розмірів. Вважаємо обов'язковим проведення санації гризових утворень черевної порожнини під час виконання лапароскопічних операцій, оскільки підвищення внутрішньочеревного тиску при лапароскопічних оперативних втручань може призводити до прогресування герніогенезу. Трьох хворих, яким не було виконано грижосічення з різних причин, оперували через 3–8 місяців після ЛХЕ. Причому розміри гризових випинань за відносно короткий проміжок часу значно збільшилися.

Лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія є однією з найбільш часто виконуваних гінекологічних операцій, і багато авторів продемонстрували її безпеку та здійсненність [8, 19, 20]. Лапароскопічна асистенція дозволяла зробити розсічення спайок, якщо мав місце спайковий процес у малому тазі після попередніх оперативних втручань, круглих і воронкотазових зв'язок, що значно збільшує рухливість матки і полегшує її зведення. При трансвагінальній гістеректомії є можливість одноразового здійснення реконструктивної пластики на м'язовій тканині, що підтримує органи малого таза. Це призводить до усунення опущення, випадання статевих органів, корекції нетримання сечі при напруженні, що веде до поліпшення якості життя хворих.

Виконання мобілізації селезінки ультразвуковим скальпелем відбувалося досить швидко, оскільки перетин зв'язок і спайок не супроводжувався кровотечею. Необхідно відзначити, що при виконанні цього етапу операції слід диференційовано підходити до вибору режимів роботи апарата та геометрії робочої поверхні інструменту. При перетині малих порцій тканин з капілярним кровопостачанням доцільно використовувати мінімальний рівень потужності генератора, це забезпечує хороші розсікаючі та гемостатичні ефекти. При дисекції великих порцій тканин із вираженим кровопостачанням необхідно використовувати «затуплену» робочу поверхню інструменту з чергуванням режимів «коагуляції» та «дисекції» за більшої потужності апарата. Виконання цих технічних прийомів дозволяє зробити розтин тканин з досягненням надійного гемостазу при мінімальному латеральному пошкодженні тканин у зоні операції. Ультразвуковий скальпель забезпечував надійний гемостаз без застосування додаткових методів гемостазу при діаметрі судин до 5 мм. Про ефективність та безпеку використання ультразвукової дисекції спільно з лінійними степлерами при спленектомії є повідомлення низки авторів [21, 22].

Local status assessment was conducted using clinical methods, herniometry data, and ultrasound (US) of the hernial orifices. The reducibility of the hernia, the actual size of the hernial orifice, the presence of additional aponeurosis defects, the multi-chambered nature of the hernial sac, and the condition of the skin over the hernial protrusion were all evaluated [15, 16].

As with most authors [3, 9, 17, 18], we consider it inappropriate to perform SO exclusively through laparoscopic access in cases combining GSD with umbilical hernias, white line hernias, and medium-to-large ventral postoperative hernias. Sanitization of hernial formations in the abdominal cavity during laparoscopic surgery is considered mandatory, as increased intra-abdominal pressure during laparoscopic procedures can contribute to herniogenesis progression. Three patients who did not undergo hernia repair for various reasons were operated on 3–8 months after LC. The size of their hernial protrusions increased significantly in a relatively short period.

The gynecological team then proceeded with laparoscopic-assisted transvaginal hysterectomy (LATH). LATH is one of the most commonly performed gynecological operations, and many authors have demonstrated its safety and feasibility [8, 19, 20]. Laparoscopic assistance facilitated adhesiolysis in cases of previous pelvic surgery, dissection of round and infundibulopelvic ligaments, thereby increasing uterine mobility and easing its removal. Transvaginal hysterectomy allows for simultaneous reconstructive plastic surgery on pelvic muscle tissue, addressing prolapse, urinary stress incontinence, and enhancing patients' quality of life.

Ultrasonic dissection allowed for rapid mobilization of the spleen, with virtually bloodless transection of adhesions and ligaments. A differentiated approach was applied to the instrument's settings and the working tip geometry depending on tissue characteristics. For small volumes of tissue with minimal vascularization, a low power setting ensured effective cutting and coagulation. In contrast, for more vascularized tissues, a blunt dissection surface was used along with alternating «coagulation» and «dissection» modes at higher power levels. These techniques enabled effective tissue division with reliable hemostasis and minimal lateral thermal damage. The ultrasonic scalpel provided sufficient hemostasis for vessels up to 5 mm in diameter, without requiring additional hemostatic measures.

The efficacy and safety of using ultrasonic dissection in combination with linear staplers during splenectomy have been confirmed in several studies [21, 22].

Analysis of the obtained results of splenectomies in hematology patients revealed that performing a splenectomy via laparoscopic access becomes technically challenging when the spleen measures more than 20–25 cm in the craniocaudal direction. In such cases, the advantages of minimally invasive technology are lost due to unfavorable and atypical trocar placement, reduced working space in the abdominal cavity, the need for a large incision to extract the spleen, and a high risk of significant intraoperative complications. These complications include massive bleeding, damage to adjacent organs, and splenocyte implantation due to the inevitable iatrogenic injury to the spleen capsule,

Аналіз отриманих результатів спленектомії у хворих гематологічного профілю показав, що при виконанні спленектомії лапароскопічним доступом при розмірах селезінки у краніокаудальному напрямі більше 20–25 см з'являються технічні труднощі виконання операції і втрачаються переваги малоінвазивної технології, а саме несприятливе і нетипове розміщення троакарів, зменшення робочого простору в черевній порожнині, великий розріз для видалення селезінки і високий ризик розвитку значних інтраопераційних ускладнень: масивної кровотечі, пошкодження сусідніх органів, імплантація спленоситів при неминучому ятрогенному пошкодженні капсули селезінки і розвитку спленозу у віддаленому післяопераційному періоді з розвитком рецидиву захворювання [22–24].

potentially leading to splenosis in the late postoperative period and disease recurrence [22–24].

ВИСНОВКИ

При оцінці можливості виконання СО необхідно враховувати тимчасовий фактор втручання, необхідність запобігання взаємоінфікуванню тканин та виникнення технічних труднощів під час хірургічної корекції основного захворювання.

При поєднанні ЖКХ з пупковими грижами, грижами білої лінії живота та вентральними післяопераційними грижами середніх та великих розмірів операцією вибору є гібридна СО (ЛХЕ та відкрита герніопластика).

Виконання гібридних СО (ЛХЕ та лапароскопічна асистована трансвагінальна гістеректомія) дозволяє при незначному збільшенні тривалості втручання зберегти цілісність передньої черевної стінки та виконати за потреби реконструктивну пластику на м'язовій тканині, що характеризується високою ефективністю та супроводжується значним медико-соціальним ефектом.

Повноцінне використання розширеної діагностичної програми, перш за все проведення УЗД, томографії та лапароскопії, дає можливість вибору обґрунтованої хірургічної тактики та вибору найбільш сприятливого операційного доступу для виконання спленектомії. При значній спленомегалії застосування лапароскопічного доступу стає недоцільним та показано виконання при поєднанні ЖКХ з гематологічними захворюваннями селезінки гібридної СО (ЛХЕ+ ВСЕ).

CONCLUSIONS

When evaluating the feasibility of SO, it is essential to consider the duration of the intervention, the need to prevent cross-infection of tissues, and the occurrence of technical difficulties during surgical correction of the primary disease.

For cases combining GSD with umbilical hernias, white line hernias, and medium-to-large ventral postoperative hernias, the preferred surgical approach is hybrid SO (LC and open hernioplasty).

Performing hybrid SO (LC and laparoscopic-assisted transvaginal hysterectomy) allows for the preservation of anterior abdominal wall integrity and the possibility of reconstructive plastic surgery on muscle tissue, ensuring high effectiveness and significant medical and social benefits.

Comprehensive preoperative diagnostics, particularly US, tomography, and laparoscopy, enable the selection of an appropriate surgical approach for splenectomy. In cases of significant splenomegaly, laparoscopic access becomes impractical, and hybrid SO (LC + OS) is recommended for patients with concurrent GSD and hematological spleen diseases.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The treatment of gallstone disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020. Vol. 117. P. 148–158. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>
2. Demehri F.R., Alam H.B. Evidence-based management of common gallstone-related emergencies. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016. Vol. 31, № 1. P. 3–13. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066614554192>
3. Becker T.P., Duggan B., Rao V., DeLeon G., Pei K. Outcomes of concurrent ventral hernia repair and cholecystectomy compared to ventral hernia repair alone. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 9. Article e45699. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45699>
4. Chen Y., Bai J., Guo Y., Zhang G. The simultaneous repair of an irreducible diaphragmatic hernia while carrying out a cesarean section. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2013. Vol. 4, № 9. P. 771–772. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.06.002>
5. Gillen S., Michalski C.W., Schuster T., Feith M., Friess H., Kleeff J. Simultaneous/incidental cholecystectomy during gastric/esophageal resection: systematic analysis of risks and benefits. *World Journal of Surgery*. 2010. Vol. 34, № 5. P. 1008–1014. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0444-1>

REFERENCES

1. Gutt C., Schläfer S., Lammert F. The treatment of gallstone disease. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2020;117:148–58. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0148>
2. Demehri FR, Alam HB. Evidence-based management of common gallstone-related emergencies. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016;31(1):3–13. DOI: <https://doi.org/10.1177/0885066614554192>
3. Becker TP, Duggan B, Rao V, DeLeon G, Pei K. Outcomes of concurrent ventral hernia repair and cholecystectomy compared to ventral hernia repair alone. *Cureus*. 2023;15(9):e45699. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45699>
4. Chen Y, Bai J, Guo Y, Zhang G. The simultaneous repair of an irreducible diaphragmatic hernia while carrying out a cesarean section. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2013;4(9):771–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2013.06.002>
5. Gillen S, Michalski CW, Schuster T, Feith M, Friess H, Kleeff J. Simultaneous/incidental cholecystectomy during gastric/esophageal resection: systematic analysis of risks and benefits. *World Journal of Surgery*. 2010;34(5):1008–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0444-1>

6. Lai S.L., Yang J.C., Wu J.M., Lai I.R., Chen C.N., Lin M.T., Lai H.S. Combined cholecystectomy in gastric cancer surgery. *International Journal of Surgery*. 2013. Vol. 11, № 4. P. 305–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.02.006>
7. Hart S., Ross S., Rosemurgy A. Laparoendoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010. Vol. 17, № 6. P. 798–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.07.006>
8. Stancu B., Grad N.O., Mihaileanu V.F., Chiorescu S., Pinte S.D., Constantinescu M.I. Surgical technique of concomitant laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and laparoscopic cholecystectomy. *Clujul Medical*. 2017. Vol. 90, № 3. P. 348–352. DOI: <https://doi.org/10.15386/cjmed-747>
9. Lanzafame R.J. Techniques for the simultaneous management of incarcerated ventral herniae and cholelithiasis via laparoscopy. *Journal of Laparoendoscopic Surgery*. 1993. Vol. 3, № 2. P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.1089/lps.1993.3.193>
10. Okamoto K., Kinoshita J., Saito H., Ninomiya I., Inaki N., Takamura H. Simultaneous laparoscopic surgery for esophageal achalasia combined with epiphrenic diverticulum: a case report. *Surgery Techniques Development*. 2024. Vol. 13. P. 245–250. DOI: <https://doi.org/10.3390/std13030017>
11. Reifferscheid M. Der Simultaneingriff in der Bauchhöhle – chirurgischer Aspekt. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1971. Vol. 5. P. 1210.
12. Cheema M.J., Hassan M.M.U., Asim A., Nathanel E., Shafeeq M.I., Tayyab M.A., Rahim Valiyakath C., Abdallah S., Usman A. Innovations in hybrid laparoscopic surgery: integrating advanced technologies for multidisciplinary cases. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 6. Article e63219. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.63219>
13. Hiekkaranta J.M., Ahonen M., Mäkräinen E., Saarnio J., Pinta T., Vironen J., Niemeläinen S., Vento P., Nikki M., Ohtonen P., Rautio T. Laparoscopic versus hybrid approach for treatment of incisional ventral hernia: a 5–10-year follow-up of the randomized controlled multicenter study. *Hernia*. 2024. Vol. 28, № 1. P. 191–197. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02849-1>
14. Bell-Allen N., Swift K., Sontag N.J., O'Rourke N. Ventral hernia repair with a hybrid laparoscopic technique. *ANZ Journal of Surgery*. 2022. Vol. 92, № 10. P. 2529–2533. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.17508>
15. Пронін В.О., Матвєєнко М.С. Рідкісний вид післяопераційної грижі живота. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2021. № 43. С. 107–114. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-11>
16. Пархоменко К.Ю., Вовк В.А. Роль комп'ютерної томографії в оптимізації хірургічного лікування вентральних гриж. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29, № 1. С. 70–77. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.70-77>
17. Hayakawa S., Hayakawa T., Inukai K., Miyai H., Yamamoto M., Kitagami H., Shimizu Y., Tanaka M. Simultaneous transabdominal preperitoneal hernia repair and laparoscopic cholecystectomy: a report of 17 cases. *Asian Journal of Endoscopic Surgery*. 2019. Vol. 12, № 4. P. 396–400. DOI: <https://doi.org/10.1111/ases.12667>
18. Gundogdu R., Erkan S., Kus M., Aytac H.O., Yabanoglu H. Effectiveness of simultaneous umbilical hernia primary repair with laparoscopic cholecystectomy. *Northern Clinics of Istanbul*. 2023. Vol. 10, № 5. P. 556–559. DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2022.02700>
19. Zhang J., Zhou Y., Ye H., Chen C., Luo Y. Effect of laparoscopic-assisted transvaginal hysterectomy on wound complications in patients with early-stage cervical cancer: a meta-analysis. *International Wound Journal*. 2024. Vol. 21, № 4. Article e14529. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.14529>
20. Zeng Z., Liu J., Lv T., Feng Z., Zhang L., Liao Q. Evaluation of the efficacy of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for treating cervical cancer: a meta-analysis. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2022. Vol. 17, № 1. P. 69–82. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.10612>
21. Yan C., Qiang Z., Jin S., Yu H. Spleen bed laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization for elderly patients with portal hypertension. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2022. Vol. 17, № 2. P. 338–343. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2022.114538>
22. Uranüs S. Laparoscopic partial and total splenectomy in non-trauma patients. *Laparoscopic Endoscopic Surgical Science*. 2017. Vol. 24, № 2. P. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.14744/less.2017.66376>
23. Moris D., Dimitriou N., Griniatsos J. Laparoscopic splenectomy for benign hematological disorders in adults: a systematic review. *In Vivo*. 2017. Vol. 31, № 3. P. 291–302. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11058>
24. Бичков С.О., Душук Л.М., Черкова Н.В. Спленектомія у пацієнтів з патологією системи крові. *Харківська хірургічна школа*. 2022. №2(113). С. 24–27. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.04>
6. Lai SL, Yang JC, Wu JM, Lai IR, Chen CN, Lin MT, Lai HS. Combined cholecystectomy in gastric cancer surgery. *International Journal of Surgery*. 2013;11(4):305–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2013.02.006>
7. Hart S, Ross S, Rosemurgy A. Laparoendoscopic single-site combined cholecystectomy and hysterectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2010;17(6):798–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.07.006>
8. Stancu B, Grad NO, Mihaileanu VF, Chiorescu S, Pinte SD, Constantinescu MI. Surgical technique of concomitant laparoscopically assisted vaginal hysterectomy and laparoscopic cholecystectomy. *Clujul Medical*. 2017;90(3):348–52. DOI: <https://doi.org/10.15386/cjmed-747>
9. Lanzafame RJ. Techniques for the simultaneous management of incarcerated ventral herniae and cholelithiasis via laparoscopy. *Journal of Laparoendoscopic Surgery*. 1993;3(2):193–201. DOI: <https://doi.org/10.1089/lps.1993.3.193>
10. Okamoto K, Kinoshita J, Saito H, Ninomiya I, Inaki N, Takamura H. Simultaneous laparoscopic surgery for esophageal achalasia combined with epiphrenic diverticulum: a case report. *Surgery Techniques Development*. 2024;13:245–50. DOI: <https://doi.org/10.3390/std13030017>
11. Reifferscheid M. Der Simultaneingriff in der Bauchhöhle – chirurgischer Aspekt. *Zentralblatt für Chirurgie*. 1971;5:1210.
12. Cheema MJ, Hassan MMU, Asim A, Nathanel E, Shafeeq MI, Tayyab MA, Rahim Valiyakath C, Abdallah S, Usman A. Innovations in hybrid laparoscopic surgery: integrating advanced technologies for multidisciplinary cases. *Cureus*. 2024;16(6):e63219. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.63219>
13. Hiekkaranta JM, Ahonen M, Mäkräinen E, Saarnio J, Pinta T, Vironen J, et al. Laparoscopic versus hybrid approach for treatment of incisional ventral hernia: a 5–10-year follow-up of the randomized controlled multicenter study. *Hernia*. 2024;28(1):191–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02849-1>
14. Bell-Allen N, Swift K, Sontag NJ, O'Rourke N. Ventral hernia repair with a hybrid laparoscopic technique. *ANZ J Surg*. 2022;92(10):2529–33. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.17508>
15. Pronin VO, Matvienko MS. A rare type of postoperative abdominal hernia. *Visnyk of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2021;(43):107–14. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2021-43-11>
16. Parkhomenko KYu, Vovk VA. The role of computed tomography in optimizing surgical treatment of ventral hernias. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(1):70–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2021.70-77>
17. Hayakawa S, Hayakawa T, Inukai K, Miyai H, Yamamoto M, Kitagami H, et al. Simultaneous transabdominal preperitoneal hernia repair and laparoscopic cholecystectomy: a report of 17 cases. *Asian J Endosc Surg*. 2019;12(4):396–400. DOI: <https://doi.org/10.1111/ases.12667>
18. Gundogdu R, Erkan S, Kus M, Aytac HO, Yabanoglu H. Effectiveness of simultaneous umbilical hernia primary repair with laparoscopic cholecystectomy. *North Clin Istanbul*. 2023;10(5):556–9. DOI: <https://doi.org/10.14744/nci.2022.02700>
19. Zhang J, Zhou Y, Ye H, Chen C, Luo Y. Effect of laparoscopic-assisted transvaginal hysterectomy on wound complications in patients with early-stage cervical cancer: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2024;21(4):e14529. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.14529>
20. Zeng Z, Liu J, Lv T, Feng Z, Zhang L, Liao Q. Evaluation of the efficacy of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and abdominal radical hysterectomy for treating cervical cancer: a meta-analysis. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech*. 2022;17(1):69–82. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2021.10612>
21. Yan C, Qiang Z, Jin S, Yu H. Spleen bed laparoscopic splenectomy plus pericardial devascularization for elderly patients with portal hypertension. *Videosurgery Other Miniinvasive Tech*. 2022;17(2):338–43. DOI: <https://doi.org/10.5114/wiitm.2022.114538>
22. Uranüs S. Laparoscopic partial and total splenectomy in non-trauma patients. *Laparosc Endosc Surg Sci*. 2017;24(2):38–45. DOI: <https://doi.org/10.14744/less.2017.66376>
23. Moris D, Dimitriou N, Griniatsos J. Laparoscopic splenectomy for benign hematological disorders in adults: a systematic review. *In Vivo*. 2017;31(3):291–302. DOI: <https://doi.org/10.21873/invivo.11058>
24. Bychkov SO, Dushyk LM, Cherkova NV. Splenectomy in patients with hematological disorders. *Kharkiv Surgical School*. 2022;2(113):24–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.04>

Перспективи подальших досліджень

Важливим для лікування поєднаних захворювань органів черевної порожнини є розробка чіткого алгоритму вибору найбільш сприятливого операційного доступу для виконання симультанних операцій з використанням гібридних технологій.

Конфлікт інтересів

Автори не мають конфлікту інтересів, про який слід заявити.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Бичков Сергій Олександрович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua
моб.: +38 (050) 325-88-29

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Мартинів Олег Олегович – аспірант кафедри хірургічних хвороб Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: oleh09170@gmail.com
моб.: +38 (098) 420-05-68

Внесок автора: збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Prospects for Further Research

An important aspect of treating combined abdominal diseases is the development of a clear algorithm for selecting the most favorable surgical approach for performing simultaneous surgeries using hybrid technologies.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest to disclose.

Funding Information

The study was conducted at the initiative of the authors and was not funded by any source.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Bychkov Serhii Oleksandrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: sergey.o.bychkov@karazin.ua
tel.: +38 (050) 325-88-29

Author's contribution: research concept and design, critical revision of the article, final approval of the article.

Martiniv Oleg Olegovich – Postgraduate student of the Department of Surgical Diseases of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: oleh09170@gmail.com
tel.: +38 (098) 420-05-68

Author's contribution: collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
25.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
30.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-02>
УДК: 616.746-001.7-003.92-089.168-076-091.8



Морфологічні особливості післяопераційних біоптатів рубцевої тканини субдермальних структур черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота

Гафт К.Л.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0288-6488>, e-mail: konstantingaft@karazin.ua
Цілюрик В.В.², <https://orcid.org/0009-0000-3754-2346>, e-mail: vitalikcylurik@gmail.com
Ремньова Н.О.², <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova@karazin.ua
Наконечний Є.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-2758-0192>, e-mail: pulsmed2019@gmail.com

¹Державна установа «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Morphological features of postoperative biopsies of scar tissue of the subdermal structures of the abdominal wall in patients with diastasis of the rectus abdominis

Gaft K.L.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0288-6488>, e-mail: konstantingaft@karazin.ua
Tsiliurik V.V.², <https://orcid.org/0009-0000-3754-2346>, e-mail: vitalikcylurik@gmail.com
Remnyova N.O.², <https://orcid.org/0000-0002-6027-2601>, e-mail: remnyova@karazin.ua
Nakonechnyi Ye.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-2758-0192>, e-mail: pulsmed2019@gmail.com

¹State institution «Zaitsev V.T. Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

діастаз м'язів, рубцева тканина, колагенові волокна, коефіцієнт хвилястості.

Для кореспонденції:

Наконечний Євген Вікторович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра нормальної анатомії та фізіології людини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pulsmed2019@gmail.com

© Гафт К.Л., Цілюрик В.В.,
Ремньова Н.О., Наконечний Є.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Причиною рецидиву діастазу прямих м'язів живота може бути погана інтеграція рубцевої тканини із сіткою. Перспективним кандидатом для покращення інтеграції рубцевої тканини із сіткою є аутологічна збагачена тромбоцитами плазма.
Мета роботи – вивчити морфологічні й морфометричні особливості рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки в пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

Матеріали та методи. Досліджували післяопераційні біоптати рубцевої тканини навколо встановленої сітки. Отримані гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином. Морфометричні параметри пучків колагенових волокон вимірювали за допомогою стандартних окулярних мікроскопічних морфометричних лінійки й сітки. Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «TIBCO Statistica» (v13.5.0.17, США).

Результати та їх обговорення. Традиційні методики хірургічного лікування призводили до утворення масивного й щільного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив значно потовщені ($p < 0,05$) й майже прямі ($p < 0,05$) пучки колагенових волокон зі значним порушенням їхньої орієнтації, що унеможливило інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і суттєво підвищує ризик рецидиву діастазу й післяопераційних гриж. Лапароскопічні методики хірургічного лікування призводили до утворення помірного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив потовщені ($p < 0,05$) й недостатньо хвилясті ($p < 0,05$) пучки колагенових волокон із помірним порушенням їхньої орієнтації, що помірно порушує інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і становить ризик рецидиву діастазу й післяопераційних гриж. Лапароскопічні методики хірургічного лікування із введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми призводили до утворення помірного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив потовщені ($p < 0,05$) й хвилясті ($p < 0,05$) пучки колагенових волокон без значного порушення їхньої орієнтації, що суттєво покращує інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і знижує ризик рецидиву діастазу й післяопераційних гриж.

Висновки. Традиційні методики хірургічного лікування призводили до утворення масивного й щільного фіброзного рубця, який взагалі не інтегрувався із сіткою.

Лапароскопічні методики хірургічного лікування призводили до утворення помірного фіброзного рубця, який недостатньо інтегрувався із сіткою. Лапароскопічні методики хірургічного лікування із введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми призводили до утворення помірного фіброзного рубця, який добре інтегрувався із сіткою.

Для цитування:

Гафт К.Л., Цілюрик В.В., Ремньова Н.О., Наконечний Є.В. Морфологічні особливості післяопераційних біоптатів рубцевої тканини субдермальних структур черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 322–340. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-02>

Keywords:

diastasis of muscles, scar tissue, collagen fibers, waviness coefficient.

For correspondence:

Nakonechnyi Yevhen Viktorovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Human
Anatomy and Physiology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pulsmed2019@gmail.com

© Gaft K.L., Tsiliurik V.V.,
Remnyova N.O., Nakonechnyi Ye.V.,
2025

ABSTRACT

Background. Poor integration of scar tissue with the prosthetic mesh may be the cause of recurrence of diastasis recti abdominis. Autologous platelet-rich plasma is a promising candidate for improving the integration of scar tissue with the prosthetic mesh.

Purpose – to investigate the morphological and morphometric features of scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the mesh prosthesis in patients with diastasis recti abdominis.

Materials and Methods. Postoperative biopsies of scar tissue around the installed mesh prosthesis were examined. The obtained histological specimens were stained with hematoxylin and eosin. The morphometric parameters of collagen fiber bundles were measured using standard ocular microscopic morphometric rulers and grids. Statistical analysis of the study materials was performed using the program «TIBCO Statistica» (v13.5.0.17, USA).

Results. Conventional methods of surgical treatment led to the formation of a massive and dense fibrous scar ($p < 0.05$), which contained significantly thickened ($p < 0.05$) and almost straight ($p < 0.05$) bundles of collagen fibers with a significant violation of their orientation, which makes it impossible to integrate the prosthetic mesh with scar tissue and significantly increases the risk of recurrence of diastasis and postoperative hernias. Laparoscopic methods of surgical treatment led to the formation of a moderate fibrous scar ($p < 0.05$), which contained thickened ($p < 0.05$) and insufficiently wavy ($p < 0.05$) collagen fiber bundles with a moderate violation of their orientation, which moderately disrupts the integration of the prosthetic mesh with scar tissue and poses a risk of recurrence of diastasis and postoperative hernias. Laparoscopic methods of surgical treatment with the injection of autologous platelet-rich plasma led to the formation of a moderate fibrous scar ($p < 0.05$), which contained thickened ($p < 0.05$) and wavy ($p < 0.05$) bundles of collagen fibers without significant disturbance of their orientation, which significantly improves the integration of the prosthetic mesh with scar tissue and reduces the risk of recurrence of diastasis and postoperative hernias.

Conclusions. Conventional methods of surgical treatment resulted in the formation of a massive and dense fibrous scar that did not integrate with the prosthetic mesh at all. Laparoscopic methods of surgical treatment led to the formation of a moderate fibrous scar, which was insufficiently integrated with the prosthetic mesh. Laparoscopic methods of surgical treatment with the injection of autologous platelet-rich plasma led to the formation of a moderate fibrous scar, which was well integrated with the prosthetic mesh.

For citation:

Gaft KL, Tsiliurik VV, Remnyova NO, Nakonechnyi YeV. Morphological features of postoperative biopsies of scar tissue of the subdermal structures of the abdominal wall in patients with diastasis of the rectus abdominis. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;3(54):322–340. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-02>

ВСТУП

Діастаз прямих м'язів живота – це захворювання, під час якого м'язи передньої черевної стінки розходяться на аномальну відстань унаслідок розширення білої лінії живота, що призводить до випинання вмісту черевної порожнини.

Під час діастазу фасція прямого м'яза не пошкоджується і саме це відрізняє діастаз від вентральної грижі [1]. Діастаз прямих м'язів живота може бути наслідком спадкової патології сполучної тканини, як-от синдром Елерса–Данлоса [2], втім у переважній

INTRODUCTION

Diastasis of the rectus abdominis is a disease in which the muscles of the anterior abdominal wall diverge at an abnormal distance due to the expansion of the white line of the abdomen, which leads to the protrusion of the abdominal cavity.

During diastasis, the fascia of the rectus muscle is not damaged, and this is what distinguishes diastasis from ventral hernia [1].

Diastasis of the rectus abdominis muscles can be a consequence of hereditary connective tissue pathology,

більшості пацієнтів діастаз є наслідком вагітності [3] й ожиріння [4], під час яких біла лінія живота зазнає суттєвого внутрішнього тиску і стає млявою. Нещодавно проведене дослідження також виявило нову анатомічну варіацію, за якої вздовж півмісяцевої лінії внутрішній косий апоневроз може приєднуватися до піхви прямого м'яза лише заднім шаром, а не подвійним шаром (переднім і заднім), як зазвичай, що можна розглядати як фактор ризику розвитку діастазу прямих м'язів живота [5].

Консервативна терапія (абдомінальний бандаж, електростимуляція, мануальна терапія і лікувальна гімнастика) зазвичай є першим етапом лікування діастазу прямих м'язів живота. Проте, якщо консервативна терапія не є ефективною (особливо у разі тяжкого пошкодження білої лінії живота), пацієнтам проводять хірургічне лікування. Обидва методи лікування спрямовані на покращення морфологічних і функційних показників, а також якості життя пацієнтів. Хірургічні методи лікування діастазу прямих м'язів живота поділяють на різні категорії – відкриті, інвазивні, лапароскопічні, ендоскопічні й комбіновані [6].

Лапароскопічне хірургічне лікування пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота сіткою є золотим стандартом і належить до найпоширеніших процедур. Лапароскопічне хірургічне лікування не проводять, якщо пацієнт мав лапаротомію в минулому, наразі має грижі й бажання зробити абдомінопластику. Хоча численні дослідження свідчать про те, що лапароскопічні методи лікування суттєво знижують ризик післяопераційних ускладнень порівняно з відкритими втручаннями, однак, загальновідомим ускладненням є високий ризик рецидиву випинання внутрішніх органів [7].

Сучасні дослідження припускають, що причиною рецидиву діастазу або утворення післяопераційних вентральних гриж може бути погана інтеграція рубцевої тканини із сіткою, що спонукає дослідників шукати ефективні методи комбінованого хірургічного лікування [8, 9]. Перспективним методом для покращення інтеграції рубцевої тканини із сіткою є аутологічна збагачена тромбоцитами плазма (Platelet rich plasma (PRP)), яка містить численні цитокини й фактори росту, які сприяють фізіологічному зростанню й ремоделінгу рубцевої тканини [10].

Мета роботи – дослідити морфологічні й морфометричні особливості рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота, прооперованих традиційними й лапароскопічними методами хірургічного втручання з використанням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) для покриття сітки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалом для морфологічного дослідження слугували післяопераційні біоптати рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо встановленої сітки від 184 пацієнтів (104 жінок і 80 чоловіків віком 35–65 років) з ізольованим діастазом прямих м'язів живота і з діастазом прямих м'язів живота в поєднанні з грижами передньої черевної стінки (пупкові грижі й грижі білої лінії живота), які були прооперовані з цього приводу 1,0–1,5 роки тому

such as Ehlers-Danlos syndrome [2], however, in the vast majority of patients, diastasis is a consequence of pregnancy [3] and obesity [4], during which the white line of the abdomen experiences significant internal pressure and becomes flaccid. In addition, a recent study revealed a new anatomical variation in which, along the crescentic line, the internal oblique aponeurosis can join the rectus sheath only in the posterior layer, and not in a double layer (anterior and posterior), as usual, which can be considered a risk factor for the development of diastasis of the rectus abdominis [5].

Conservative therapy (abdominal bandaging, electrical stimulation, manual therapy and therapeutic exercises) is usually the first stage of treatment for diastasis recti. However, if conservative therapy is not effective (especially in the case of severe damage to the white line of the abdomen), patients undergo surgical treatment. Both methods of treatment are aimed at improving morphological and functional parameters, as well as the quality of life of patients. Surgical methods of treating diastasis recti abdominis are divided into different categories: open, invasive, laparoscopic, endoscopic, and combined [6].

Laparoscopic surgical treatment of patients with diastasis recti with mesh is the gold standard and is one of the most common procedures. Laparoscopic surgery is not performed if a patient has had a laparotomy in the past, currently has hernias, and wants to undergo abdominoplasty. Although numerous studies have shown that laparoscopic treatments significantly reduce the risk of postoperative complications compared to open interventions, however, a well-known complication is the high risk of recurrent internal organ protrusion [7].

Modern research suggests that the cause of diastasis recurrence or the formation of postoperative ventral hernias may be poor integration of scar tissue with the prosthetic mesh, which prompted researchers to look for effective methods of combined surgical treatment [8, 9]. A promising candidate for improving the integration of scar tissue with the prosthetic mesh is autologous platelet-rich plasma [PRP], which contains numerous cytokines and growth factors that promote physiological growth and remodeling of scar tissue [10].

Objective – the aim of the study was to investigate the morphological and morphometric features of scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the prosthetic mesh in patients with diastasis of the rectus abdominis undergoing conventional and laparoscopic surgery with the use of autologous platelet-rich plasma [PRP] to cover the prosthetic mesh.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The material for the morphological study was postoperative biopsies of scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the established mesh from 184 patients (104 women and 80 men aged 35–65 years) with isolated diastasis recti and diastasis recti combined with hernias of the anterior abdominal wall (umbilical hernias and hernias of the white line of the abdomen), who had been operated on for this reason 1–1.5 years ago and currently have

і наразі мали оперативні втручання, що не пов'язані з їхнім попереднім захворюванням – діастазом прямих м'язів живота (холецистолітиаз, холедохолітиаз, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки). Поміж операціями з приводу діастазу прямих м'язів і поточними операціями жодних інших оперативних утручань не було, а у жінок не було вагітностей.

Залежно від виду діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний або поєднаний з грижами передньої черевної стінки) і проведеного хірургічного лікування, пацієнти були розподілені на три групи дослідження:

1) Перша група (група А). Цю групу склали 59 пацієнтів (36 жінок і 23 чоловіків), яким проводили хірургічне лікування відкритими традиційними методами. Залежно від типу традиційного методу хірургічного втручання, групу А поділили на дві підгрупи: а) підгрупа А₁ – 29 пацієнтів з ізолюваним діастазом прямих м'язів живота, яким провели традиційні відкриті операції за Сапезько і Напалковим без установаження сітки; б) підгрупа А₂ – 30 пацієнтів із поєднаним із грижами діастазом прямих м'язів живота, яким провели алогерніопластику за типом Inlay і Sublay зі встановленням сітки.

2) Друга група (група В) – 54 пацієнти (31 жінка і 23 чоловіки), яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами. Залежно від типу лапароскопічного методу хірургічного втручання, групу В поділили на дві підгрупи: а) підгрупа В₁ – 23 пацієнти з ізолюваним діастазом прямих м'язів живота, яким провели операцію «ІПОМ» із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose; б) підгрупа В₂ – 31 пацієнт із поєднаним із грижами діастазом прямих м'язів живота, яким провели операцію ІПОМ із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose.

3) Третя група (група С) – 51 пацієнт (37 жінок і 14 чоловіків), яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами із введенням однієї підгрупи аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet rich plasma [PRP]) у зону сітки. Залежно від типу лапароскопічного методу хірургічного втручання, групу С поділили на дві підгрупи: а) підгрупа С₁ – 20 пацієнтів з ізолюваним діастазом прямих м'язів живота, яким провели операцію ІПОМ + ректомускулорафію з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose; б) підгрупа С₂ – 31 пацієнт із поєднаним із грижами діастазом прямих м'язів живота, яким провели операцію ІПОМ + ректомускулорафію з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose + PRP.

Групою контролю (група К) слугували автопсії сполучної тканини білої лінії живота від 20 померлих пацієнтів (10 жінок і 10 чоловіків), які не мали жодних пошкоджень структур передньої черевної стінки і білої лінії живота. Дослідження матеріалу автопсій проводилося відповідно до вимог, норм і типових положень із питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.; «Порядку вилучення біологічних об'єктів у померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в межах науково-дослідної теми: «Варіабельність анатомічних особливостей органів грудної клітки та

had surgical interventions that are not related to their previous disease – diastasis of the rectus abdominis muscles (cholecystolithiasis, choledocholithiasis, gastric and 12 duodenal ulcers). There were no other surgical interventions between the diastasis recti and the current surgeries, and the women had no pregnancies.

Depending on the type of diastasis recti abdominis (isolated or combined with hernias of the anterior abdominal wall) and surgical treatment, patients were divided into three study groups:

1) The first group (group A). This group consisted of 59 patients (36 women and 23 men), who underwent surgical treatment with open traditional methods. Depending on the type of traditional method of surgery, group A was divided into two subgroups: a) subgroup A₁ – 29 patients with isolated diastasis of the rectus abdominis muscles, who underwent traditional open surgery according to Sapezhko and Napalkov methods without mesh placement; b) subgroup A₂ – 30 patients with diastasis of the rectus abdominis muscles combined with hernias, who underwent allogernioplasty with Inlay and Sublay mesh placement.

2) The second group (group B) included 54 patients (31 women and 23 men), who underwent surgical treatment using laparoscopic methods. Depending on the type of laparoscopic method of surgery, group B was divided into two subgroups: a) subgroup B₁ – 23 patients with isolated diastasis of the rectus abdominis muscles, who underwent IPOM surgery with TotalEndoclose mesh placement; b) subgroup B₂ – 31 patients with diastasis of the rectus abdominis muscles combined with hernias, who underwent IPOM surgery with TotalEndoclose mesh placement.

3) The third group (group C) included 51 patients (37 women and 14 men), who underwent surgical treatment using laparoscopic methods with the injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) into the mesh area in one subgroup. Depending on the type of laparoscopic method of surgery, group C was divided into two subgroups: a) subgroup C₁ – 20 patients with isolated diastasis of the rectus abdominis, who underwent IPOM + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement; b) subgroup C₂ – 31 patients with diastasis of the rectus abdominis combined with hernias, who underwent IPOM + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement + PRP.

The control group (group K) included autopsies of the connective tissue of the white line of the abdomen from 20 deceased patients (10 women and 10 men) who did not have any damage to the structures of the anterior abdominal wall and white line of the abdomen. The study of autopsy material was conducted in accordance with the requirements, norms and standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009; «Procedure for the removal of biological objects from the dead, whose bodies are subject to forensic medical examination and pathological examination, for scientific purposes» (2018).

The study was performed at the clinical base of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of V.N. Karazin Kharkiv National University within the framework of the research topic: «Variability of anatomical features of the chest and abdomen in the aspect of performing videothoroscopic and

живота в аспекті виконання відеоторакоскопічних і відеолапароскопічних хірургічних втручань», державна реєстрація №0123U100286. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (протокол №4 від 12 квітня 2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Отримані біоптати фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, а згодом матеріал підлягав стандартній проводці через спирти зростаючої концентрації, рідину Нікіфорова (96% спирт і діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ, після чого його заливали парафіном. Із приготованих у такий спосіб блоків виготовляли серійні зрізи завтовшки 3–5 мкм на мікротомі Microm HM–340. Отримані серійні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Мікроскопічні препарати вивчали за допомогою оптичного мікроскопа Zeiss із цифровою камерою (Німеччина). Кожен досліджуваний препарат підлягав оглядовій мікроскопії, під час якої оцінювали загальний характер будови структур рубцевої тканини, особливості пучків колагенових волокон, наявність або відсутність вторинних змін (запалення, крововиливи) і стан мікроциркуляторного русла.

Для морфометричної оцінки стану пучків колагенових волокон обчислювали коефіцієнт хвилястості (T) за формулою: $T = L_f / L_0$, де L_0 – відстань між початком і кінцем хвилі волокна, а L_f – довжина дуги волокна (обидва параметри вимірювали за допомогою стандартної окулярної мікроскопічної морфометричної лінійки на збільшенні $\times 400$, а отримані дані представили в мікрометрах). Чим вищим є значення коефіцієнта T , тим більш хвилястим є вимірюване волокно. У кожному випадку проводили вимірювання у трьох випадках зору (184 випадки дослідження включно з контрольною групою / разом 552 вимірювання).

Для морфометричної оцінки стану пучків колагенових волокон обчислювали їхню товщину (CW) за допомогою стандартної окулярної мікроскопічної морфометричної лінійки на збільшенні $\times 400$, а отримані дані представили в мікрометрах. У кожному випадку дослідження проводили вимірювання у трьох випадках зору (184 випадки дослідження включно з контрольною групою / разом 552 вимірювання).

Для морфометричної оцінки співвідношення колагенових (колагенові волокна) (CS) і неколагенових структур (м'язові волокна, жирова тканина, судини, запальний інфільтрат) використовували стандартну окулярну мікроскопічну морфометричну сітку зі 100 рівновіддалених крапок на збільшенні $\times 400$. У кожному випадку дослідження проводили вимірювання у трьох випадках зору (184 випадки дослідження включно з контрольною групою / разом 552 вимірювання). Підраховували кількість точок, які припадали на колагенові і неколагенові структури, а отримані дані представили у відсотках.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «TIBCO Statistica»

videolaparoscopic surgical interventions», state registration №0123U100286. The design of the work was agreed with the Bioethics Commission of the Faculty of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University (Protocol No. 4 of April 12, 2023) with a conclusion on compliance with the requirements of moral and ethical norms of bioethics according to the rules of ICH/GCP, the Helsinki Declaration of Human Rights (1964), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), as well as the current legislation of Ukraine.

The obtained biopsies were fixed in a 10% solution of neutral formalin, and then the material was subjected to standard wiring through alcohols of increasing concentration, Nikiforov's fluid (96% alcohol and diethyl ether in a 1:1 ratio), chloroform, and then embedded in paraffin. Serial sections of 3–5 μm thickness were made from the blocks prepared in this way on a Microm HM-340 microtome. The obtained serial sections were stained with hematoxylin and eosin. Microscopic preparations were studied using a Zeiss optical microscope with a digital camera (Germany).

Each slide was subjected to observation microscopy, during which the general structure of the scar tissue structures, features of collagen fiber bundles, the presence or absence of secondary changes (inflammation, hemorrhage) and the state of the microcirculatory bed were assessed.

For morphometric assessment of the state of collagen fiber bundles, the waviness coefficient (T) was calculated by the formula: $T = L_f / L_0$, where L_0 is the distance between the beginning and end of the fiber wave, and L_f is the length of the fiber arc (both parameters were measured using a standard ocular microscopic morphometric ruler at a magnification of $\times 400$, and the data obtained were presented in micrometers). The higher the value of the T coefficient, the wavier the measured fiber is. In each case study, measurements were made in three random fields of view (184 study cases including the control group / 552 measurements in total).

For morphometric assessment of the state of collagen fiber bundles, the thickness (CW) was calculated using a standard ocular microscopic morphometric ruler at $\times 400$ magnification, and the data obtained were presented in micrometers. In each study case, measurements were performed in three random fields of view (184 study cases including the control group / 552 measurements in total).

For morphometric assessment of the ratio of collagen structures (CS) and non-collagen structures (muscle fibers, adipose tissue, blood vessels, inflammatory infiltrate), the ratio was calculated using a standard ocular microscopic morphometric grid of 100 equidistant dots at $\times 400$ magnification. In each study case, measurements were made in three random fields of view (184 study cases including the control group / 552 measurements in total). The number of dots that corresponded to collagen and non-collagen structures was counted, and the data obtained were presented as a percentage.

The statistical analysis was performed using the program «TIBCO Statistica» (v13.5.0.17, USA) using descriptive statistics. To compare the two independent groups, the Student's t -test was used for features with a normal Gaussian distribution and the Mann-Whitney U -test for features with a non-normal distribution.

(v13.5.0.17, США) методами описової статистики. Для порівняння двох незалежних груп використовували t-критерій Стюдента для ознак із нормальним розподілом Гауса і U-критерій Манна–Уїтні для ознак із ненормальним розподілом.

РЕЗУЛЬТАТИ

Під час мікроскопічного дослідження нормальної сполучної тканини білої лінії живота (група К) виявили тоненькі пучки колагенових волокон, які розташовувалися переважно в одному напрямку і мали помітно хвилястий вигляд (рис. 1).

У групі К кількість колагенових структур (CS) сполучної тканини білої лінії живота переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $85,03 \pm 2,14\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) сполучної тканини білої лінії живота в середньому становила $22,43 \pm 1,92$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $51,95 \pm 2,19$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $38,65 \pm 1,45$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,343 \pm 0,02$.

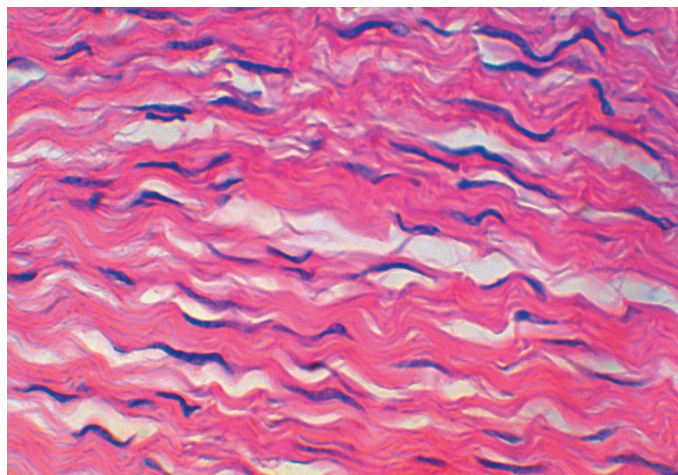


Рис. 1. Група К. Тоненькі хвилясті пучки колагенових волокон, які розташовуються в одному напрямку. Забарвлення гематоксиліном і еозином, $\times 200$

Fig. 1. Group K. Thin wavy bundles of collagen fibers arranged in one direction. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

Під час мікроскопічного дослідження рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки у пацієнтів групи А виявили масивний фіброз зі значним потовщенням пучків колагенових волокон, які розташовувалися в різних напрямках й утворювали нерегулярні й поодинокі невеликі хвилі (рис. 2).

У підгрупі А₁ кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки значно переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $95,41 \pm 2,08\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) в середньому становила $38,89 \pm 2,06$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $38,03 \pm 1,03$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $36,93 \pm 0,78$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,027 \pm 0,01$.

У підгрупі А₂ кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки значно переважала

Microscopic examination of the normal connective tissue of the white line of the abdomen (group K) revealed thin bundles of collagen fibers, which were located mainly in one direction and had a noticeably wavy appearance (Fig. 1).

In the group K the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $85.03 \pm 2.14\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 22.43 ± 1.92 μm , the arc length of collagen fiber bundles was 51.95 ± 2.19 μm , the distance between the beginning and end of the fiber wave was 38.65 ± 1.45 μm , and the waviness coefficient T was 1.343 ± 0.02 .

Microscopic examination of the scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the mesh prosthesis in patients of group A revealed massive fibrosis with significant thickening of collagen fiber bundles, which were located in different directions and formed irregular and single small waves (Fig. 2).

In the group A₁ the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $95.41 \pm 2.08\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 38.89 ± 2.06 μm , the arc length of collagen fiber bundles was 38.03 ± 1.03 μm , the distance between the beginning and end of the fiber wave was 36.93 ± 0.78 μm , and the waviness coefficient T was 1.027 ± 0.01 .

In the group A₂ the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $96.03 \pm 2.08\%$. The thickness of collagen fiber

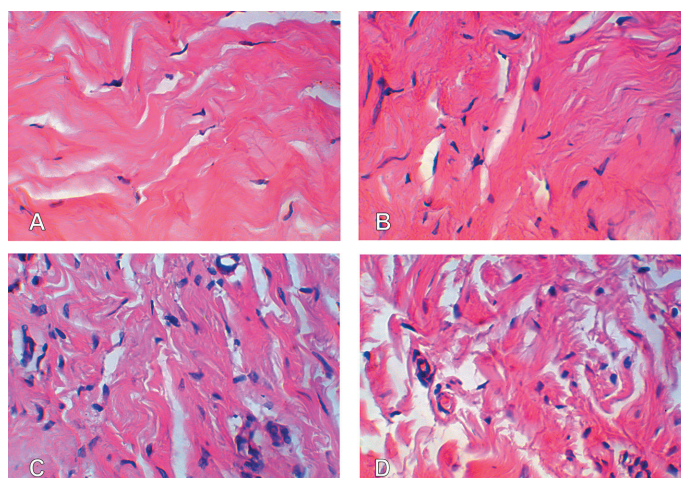


Рис. 2. Група А. Масивний фіброз зі значним потовщенням пучків колагенових волокон і поодинокими нерегулярними низькоамплітудними хвилями. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$

Fig. 2. Group A. Massive fibrosis with significant thickening of collagen fiber bundles and single irregular low-amplitude waves. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

Примітка:

A, B – підгрупа A₁; C, D – підгрупа A₂.

Note:

A, B – subgroup A₁; C, D – subgroup A₂.

над кількістю неколагенових і в середньому становила $96,03 \pm 2,08\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) у середньому становила $38,20 \pm 1,87$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $40,71 \pm 1,51$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $38,71 \pm 1,44$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,051 \pm 0,007$.

Під час мікроскопічного дослідження рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки в пацієнтів групи В виявили значний фіброз із помірно потовщеними пучками колагенових волокон, які розташовувалися майже в одному напрямку й утворювали регулярні й невеликі хвилі (рис. 3).

bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 38.20 ± 1.87 μm , the arc length of collagen fiber bundles was 40.71 ± 1.51 μm , the distance between the beginning and end of the fiber wave was 38.71 ± 1.44 μm , and the waviness coefficient T was 1.051 ± 0.007 .

Microscopic examination of the scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the mesh prosthesis in patients of group B revealed significant fibrosis with moderately thickened collagen fiber bundles that were located almost in the same direction and formed regular and small waves (Fig. 3).

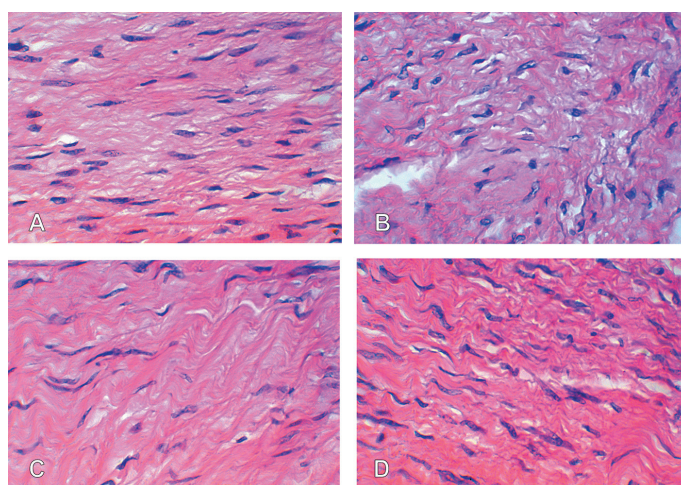


Рис. 3. Група В. Значний фіброз із помірно потовщеними пучками колагенових волокон, які розташовуються майже в одному напрямку й утворюють регулярні й невеликі хвилі. Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$

Fig. 3. Group B. Significant fibrosis with moderately thickened collagen fiber bundles, which are located almost in the same direction and form regular and small waves, $\times 200$

Примітка:

A, B – підгрупа B₁; C, D – підгрупа B₂.

Note:

A, B – subgroup B₁; C, D – subgroup B₂.

У підгрупі В₁ кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки значно переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $90,91 \pm 1,48\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) у середньому становила $30,89 \pm 1,35$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $45,66 \pm 1,47$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $39,62 \pm 1,21$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,152 \pm 0,01$.

У підгрупі В₂ кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки значно переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $90,50 \pm 1,57\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) в середньому становила $31,15 \pm 1,30$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $45,34 \pm 0,81$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $39,30 \pm 0,74$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,153 \pm 0,007$.

Під час мікроскопічного дослідження рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки в пацієнтів групи С виявили помірний фіброз із помірно потовщеними пучками колагенових волокон, які розташовувалися майже в одному напрямку й утворювали регулярні високоамплітудні хвилі (рис. 4).

У підгрупі С₁ кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки значно переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $88,83 \pm 1,64\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) в середньому становила $28,28 \pm 1,40$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $47,73 \pm 1,36$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $38,66 \pm 1,36$ мкм, а коефіцієнт хвилястості T – $1,234 \pm 0,02$.

In the group B₁ the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $90.91 \pm 1.48\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 30.89 ± 1.35 μ m, the arc length of collagen fiber bundles was 45.66 ± 1.47 μ m, the distance between the beginning and end of the fiber wave was 39.62 ± 1.21 μ m, and the waviness coefficient T was 1.152 ± 0.01 .

In the group B₂ the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $90.50 \pm 1.57\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 31.15 ± 1.30 μ m, the arc length of collagen fiber bundles was 45.34 ± 0.81 μ m, the distance between the beginning and end of the fiber wave was 39.30 ± 0.74 μ m, and the waviness coefficient T was 1.153 ± 0.007 .

Microscopic examination of the scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the mesh prosthesis in patients of group C revealed moderate fibrosis with moderately thickened collagen fiber bundles that were located almost in the same direction and formed regular high amplitude waves (Fig. 4).

In the group C₁ the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $88.83 \pm 1.64\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 28.28 ± 1.40 μ m, the arc length of collagen fiber bundles was 47.73 ± 1.36 μ m, the distance between the beginning and end of the fiber wave was 38.66 ± 1.36 μ m, and the waviness coefficient T was 1.234 ± 0.02 .

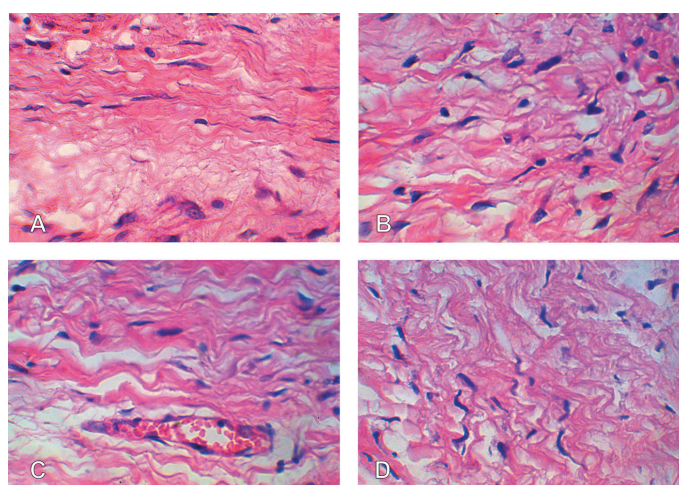


Рис. 4. Група С. Помірний фіброз із помірно потовщеними пучками колагенових волокон, які розташовуються майже в одному напрямку й утворюють регулярні високоамплітудні хвилі.

Забарвлення гематоксилином і еозином, $\times 200$

Fig. 4. Group C. Moderate fibrosis with moderately thickened collagen fiber bundles, which are located almost in the same direction and form regular high-amplitude waves, $\times 200$

Примітка:

A, B – підгрупа С₁; C, D – підгрупа С₂.

Note:

A, B – subgroup C₁; C, D – subgroup C₂.

У підгрупі C_2 кількість колагенових структур (CS) у рубцевій тканині субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки значно переважала над кількістю неколагенових і в середньому становила $87,69 \pm 1,87\%$. Товщина пучків колагенових волокон (CW) у середньому становила $25,40 \pm 1,46$ мкм, довжина дуги пучків колагенових волокон – $49,20 \pm 1,06$ мкм, відстань між початком і кінцем хвилі волокна – $38,08 \pm 1,26$ мкм, а коефіцієнт хвилястості $T = 1,293 \pm 0,02$.

In the group C_2 the collagenous structures (CS) of the connective tissue of the white line of the abdomen prevailed over the non-collagenous structures and averaged $87.69 \pm 1.87\%$. The thickness of collagen fiber bundles (CW) of the connective tissue of the white line of the abdomen averaged 25.40 ± 1.46 μ m, the arc length of collagen fiber bundles was 49.20 ± 1.06 μ m, the distance between the beginning and end of the fiber wave was 38.08 ± 1.26 μ m, and the waviness coefficient T was 1.293 ± 0.02 .

ОБГОВОРЕННЯ

Під час морфологічного дослідження післяопераційних біоптатів рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота виявили суттєві відмінності залежно від виду проведеного хірургічного лікування.

Колагенові структури (CS) є основою рубцевої тканини і виконують репараційну функцію. Втім, у патологічній рубцевій тканині завжди наявна надмірна кількість колагену із суттєвим порушенням його структури й організації порівняно з неушкодженими тканинами [11].

У пацієнтів групи А, яким проводили хірургічне лікування традиційними методами, виявили значне ($p < 0,05$) збільшення відсотка колагенових структур порівняно як із контрольною групою К, так і з групами дослідження В і С (хірургічне лікування суто лапароскопічними методами) (табл. 1).

DISCUSSION

The morphological study of postoperative scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis recti revealed significant differences depending on the type of surgical treatment performed.

Collagen structures (CS) are the basis of scar tissue and perform a reparative function. However, in pathological scar tissue, there is always an excessive amount of collagen with a significant disruption of its structure and organization compared to intact tissue [11].

In patients of group A, who underwent conventional surgery showed a significant ($p < 0.05$) increase in the percentage of collagen structures compared to both control group K and study groups B and C (surgical treatment with laparoscopic methods) (Table 1).

Таблиця 1. Морфометричні показники кількості колагенових структур у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування

Tabl 1. Morphometric indices of the collagen structures (CS) in biopsies of scar tissue of subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Groups	Descriptive Statistics (Колагенові структури, %)							
	Valid N	Mean	Std.Dev.	Standard Error	Skewness	Std.Err. Skewness	Kurtosis	Std.Err. Kurtosis
K, CS	60	85,03333	2,146867	0,277159	-0,56560	0,308694	-0,752050	0,608492
A1, CS	87	95,41379	2,082886	0,223309	-0,15979	0,258233	-0,651941	0,511092
A2, CS	90	96,03333	2,084992	0,219777	-0,39517	0,254032	-0,360039	0,502936
B1, CS	69	90,91304	1,482636	0,178488	-0,71079	0,288737	0,233687	0,570095
B2, CS	93	90,50538	1,578550	0,163688	-0,50995	0,250029	0,481014	0,495159
C1, CS	60	88,88333	1,647717	0,212719	-1,17129	0,308694	1,017175	0,608492
C2, CS	93	87,69892	1,976959	0,205001	-1,05337	0,250029	0,333718	0,495159

Примітки/Note:

* Valid N – кількість досліджень (n), Mean – середнє значення, Std.Dev – стандартне відхилення, Standart Error – стандартна похибка, Skewness – ексцес, Std.Err.Skewness – стандартна похибка ексцесу, Kurtosis – асиметрія, Std.Err.Kurtosis – стандартна похибка асиметрії.

Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами) і незалежно від методу традиційного хірургічного лікування, у пацієнтів групи А в обох підгрупах кількість колагенових структур не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи (див. табл. 1). Отже, всі методи традиційного хірургічного лікування (операції за Сапежко і Напалковим без установаження сітки в підгрупі A_1 , і алогерніопластика за типом Inlay і Subllay зі встановленням сітки в підгрупі A_2) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення масивного й щільного фіброзного рубця, кількість колагенових структур у якому в середньому становила 95%.

Оскільки рубцева тканина передньої черевної стінки зазнає значного тиску зсередини протягом усього періоду її утворення й ремоделінгу [12], колагенові

Regardless of the status of diastasis of the rectus abdominis (isolated or combined with hernias) and regardless of the method of conventional surgical treatment, in patients of group A in both subgroups, the number of collagen structures did not differ significantly ($p > 0.05$) within the group (Table 1). Thus, all methods of conventional surgical treatment (Sapezhko and Napalkov surgeries without mesh in subgroup A_1 and allogernioplasty with Inlay and Subllay mesh placement in subgroup A_2) led to the formation of a massive and dense fibrous scar, with an average of 95% collagen structures in the scar.

Since the scar tissue of the anterior abdominal wall is subjected to significant pressure from the inside during the entire period of its formation and remodeling [12], collagen fibers or their parts undergo hyalinization, which

волокна або їхні частини зазнають гіалінізації, що призводить до їхнього руйнування і послаблення рубцевої тканини з подальшим підвищенням ризику утворення післяопераційних гриж [13].

У пацієнтів групи В, яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами (операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), також виявили значне ($p < 0,05$) збільшення відсотка колагенових структур порівняно як із контрольною групою К, так і з підгрупою C_2 . Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами), у пацієнтів групи В у обох підгрупах кількість колагенових структур не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи. Отже, операції IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose (підгрупа B_1 і підгрупа B_2) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення помірного фіброзного рубця, кількість колагенових структур у якому в середньому становила 90%.

У пацієнтів групи С, яким проводили хірургічне лікування лапароскопічними методами (операція IPOM + ректомускулорафія з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), а також із додатковим введенням у підгрупу C_2 аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (Platelet rich plasma [PRP]), виявили значне в підгрупі C_1 ($p < 0,05$) і незначне у підгрупі C_2 ($p > 0,05$) збільшення відсотка колагенових структур порівняно з контрольною групою К (таблиця 1), утім у пацієнтів групи С в обох підгрупах кількість колагенових структур не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи (див. табл. 1). Отже, операція IPOM + ректомускулорафія з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose (підгрупа C_1) і операція IPOM + ректомускулорафія з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose + PRP (підгрупа C_2) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення помірного фіброзного рубця, кількість колагенових структур у якому в середньому становила 88% і 87% відповідно.

Наочно показники кількості колагенових структур у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування представлені на рисунку 5.

Отже, малоінвазивні лапароскопічні методи хірургічного лікування приводять до утворення значно ($p < 0,05$) меншого й тоншого рубця, ніж традиційні

leads to their destruction and weakening of scar tissue with a subsequent increase in the risk of postoperative hernia formation [13].

In patients of group B, who underwent surgical treatment with purely laparoscopic methods (IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement), a significant ($p < 0.05$) increase in the percentage of collagen structures was also found compared to both control group K and subgroup C_2 (Table 1). Regardless of the status of diastasis of the rectus abdominis (isolated or combined with hernias), in patients of group B in both subgroups, the number of collagen structures did not differ significantly ($p > 0.05$) within the group (Table 1). Thus, IPOM surgery with TotalEndoclose mesh placement (subgroup B_1 and subgroup B_2) led to the formation of a moderate fibrous scar, the number of collagen structures in which was 90% on average, one year after surgery.

In patients of group C, who underwent surgical treatment with laparoscopic methods (IPOM operation + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement), as well as with the additional injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) in subgroup C_2 , a significant in subgroup C_1 ($p < 0.05$) and insignificant in subgroup C_2 ($p > 0.05$) increase in the percentage of collagen structures compared to control group K (Table 1), however, in patients of group C in both subgroups the number of collagen structures did not have significant differences ($p > 0.05$) within the group (Table 1). Thus, IPOM + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement (subgroup C_1) and IPOM + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement + PRP (subgroup C_2) led to the formation of a moderate fibrous scar, the number of collagen structures in which was 88% and 87%, respectively, one year after surgery.

The amount of collagen structures in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis recti depending on the type of surgical treatment is shown in the diagram in Figure 5.

Thus, minimally invasive laparoscopic surgical techniques result in a significantly ($p < 0.05$) smaller and thinner scar than conventional methods. However, the injection of autologous platelet-rich plasma [PRP] during laparoscopic surgery leads to the formation of an even thinner and more ordered scar with almost normal

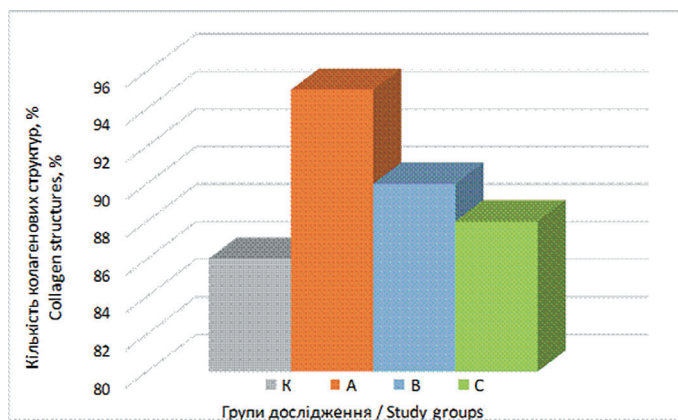


Рис. 5. Кількість колагенових структур у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування
Fig. 5. The amount of collagen structures in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis recti depending on the type of surgical treatment

методи. Проте, введення автологічної збагаченої тромбоцитами плазми під час лапароскопічного втручання приводить до утворення ще тоншого і більш впорядкованого рубця з майже нормальними організацією і взаємним напрямком колагенових волокон (порівняно з групою контролю К), що підтвердили результати мікроскопічного й морфометричного дослідження біоптатів рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки. Сучасні дослідження також свідчать про те, що PRP може поліпшити загоєння ран і якість рубця, а також поліпшити його текстуру, колір і контур [14].

Товщина пучків колагенових волокон (CW) відіграє важливу роль у міцності рубця, проте під час масивного фіброзу рубцевої тканини і значного збільшення колагенових структур суттєво порушується трофіка рубцевої тканини, що призводить до її дезінтеграції і підвищення ризику рецидиву післяопераційних гриж [15].

У пацієнтів групи А, яким проводили хірургічне лікування традиційними методами, виявили значне ($p < 0,05$) збільшення товщини пучків колагенових волокон порівняно як із контрольною групою К, так і з групами дослідження В і С (хірургічне лікування суто лапароскопічними методами) (табл. 2). Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами) і незалежно від методу традиційного хірургічного лікування, у пацієнтів групи А в обох підгрупах товщина пучків колагенових волокон не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи (див. табл. 2). Отже, всі методи традиційного хірургічного лікування (операції за Сапезжко і Напалковим без установлення сітки в підгрупі А₁, і алогерніопластика за типом Inlay і Subllay зі встановленням сітки в підгрупі А₂) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення великої кількості значно потовщених пучків колагенових волокон.

organization and mutual direction of collagen fibers (compared to control group K), which is confirmed by the results of our microscopic and morphometric study of scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall. Current research also suggests that PRP can improve wound healing and scar quality, as well as improve scar texture, color, and contour [14].

The thickness of collagen fiber bundles (CW) plays an important role in scar strength, but with massive fibrosis of scar tissue and a significant increase in collagen structures, scar tissue trophism is significantly impaired, leading to its disintegration and an increased risk of recurrence of postoperative hernias [15].

In patients of group A, who underwent surgical treatment with traditional methods, a significant ($p < 0.05$) increase in the thickness of collagen fiber bundles was found compared with both control group K and study groups B and C (surgical treatment with laparoscopic methods) (Table 2). Regardless of the status of diastasis recti (isolated or combined with hernias) and regardless of the method of conventional surgical treatment, in patients of group A in both subgroups, the thickness of collagen fiber bundles did not differ significantly ($p > 0.05$) within the group (Table 2). Thus, all methods of conventional surgical treatment (Sapezhko and Napalkov surgeries without mesh in subgroup A₁ and allogernioplasty with Inlay and Subllay mesh placement in subgroup A₂) led to the formation of a large number of significantly thickened collagen fiber bundles one year after surgery.

Таблиця 2. Морфометричні показники товщини пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування

Tabl 2. Morphometric indices of collagen fiber bundle thickness (CW) in scar tissue biopsies of subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Groups	Descriptive Statistics (Товщина пучків колагенових волокон, CW, μm)							
	Valid N	Mean	Std.Dev.	Standard Error	Skewness	Std.Err. Skewness	Kurtosis	Std.Err. Kurtosis
K, CW	60	22,43333	1,925447	0,248574	-0,189712	0,308694	-0,16718	0,608492
A1, CW	87	38,89655	2,063157	0,221194	-0,199616	0,258233	-0,94781	0,511092
A2, CW	90	38,20000	1,879517	0,198118	-0,483499	0,254032	-1,06008	0,502936
B1, CW	69	30,89855	1,351959	0,162757	0,042285	0,288737	-1,29020	0,570095
B2, CW	93	31,15054	1,301723	0,134982	-0,406519	0,250029	-1,18762	0,495159
C1, CW	60	28,28333	1,403285	0,181163	0,348212	0,308694	-0,65007	0,608492
C2, CW	93	25,40860	1,468781	0,152305	-0,258143	0,250029	-0,34582	0,495159

Примітки/Note:

* Valid N – кількість досліджень (n), Mean – середнє значення, Std.Dev – стандартне відхилення, Standart Error – стандартна похибка, Skewness – ексцес, Std.Err.Skewness – стандартна похибка ексцесу, Kurtosis – асиметрія, Std.Err.Kurtosis – стандартна похибка асиметрії.

У пацієнтів групи В, яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами (операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), також виявили значне ($p < 0,05$) потовщення пучків колагенових волокон порівняно як із контрольною групою К, так і з групою С. Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами), у пацієнтів групи В у обох підгрупах товщина пучків колагенових волокон не мала суттєвих відмінностей

In patients of group B, who underwent surgical treatment using purely laparoscopic methods (IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement), a significant ($p < 0.05$) thickening of collagen fiber bundles was found compared to both control group K and group C (Table 2). Regardless of the status of diastasis of the rectus abdominis (isolated or combined with hernias), in patients of group B in both subgroups, the thickness of collagen fiber bundles did not have significant differences

($p > 0,05$) усередині групи. Отже, операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose (підгрупа B_1 і підгрупа B_2) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення значної кількості потовщених пучків колагенових волокон.

У пацієнтів групи С, яким проводили хірургічне лікування лапароскопічними методами (операція IPOM + ректотомію з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), а також із додатковим введенням у підгрупу C_2 аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми, виявили значне у підгрупі C_1 ($p < 0,05$) і незначне у підгрупі C_2 ($p > 0,05$) збільшення товщини пучків колагенових волокон порівняно із контрольною групою К (див. табл. 2). Отже, лапароскопічні операції із введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми за рік після хірургічного втручання приводили до утворення помірно потовщених, майже нормальних пучків колагенових волокон.

Наочно показники товщини колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування представлені на рисунку 6.

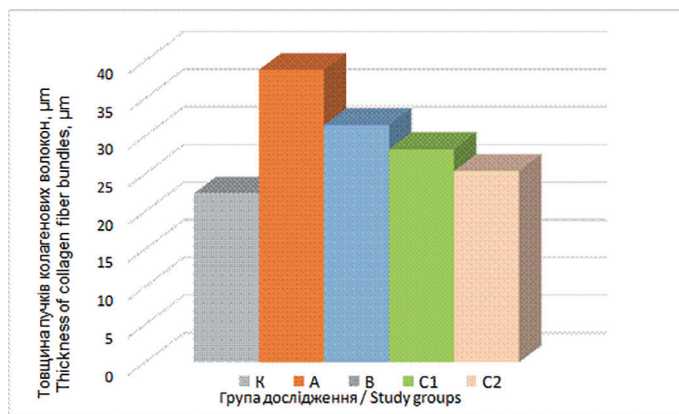


Рис. 6. Товщина пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування
Fig. 6. The thickness of collagen fiber bundles in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Сучасні стратегії, які спрямовані на покращення результатів загоєння ран, потребують засобів обмеження фіброзу [16]. Результати нашого дослідження засвідчили, що малоінвазивні лапароскопічні методи хірургічного лікування призводять до утворення меншої кількості фіброзної тканини й значно ($p < 0,05$) тонших, проте більш гнучких і функційних колагенових волокон у рубцевій тканині, ніж традиційні методи хірургічного лікування, особливо після введення аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми.

На такі параметри сполучної тканини, як гнучкість і міцність має вплив не лише кількість, товщина й орієнтація пучків колагенових волокон, а і їхня хвилястість. Що більшим є коефіцієнт хвилястості, то більш гнучкою і міцною є сполучна й рубцева тканина [17, 18].

Для визначення коефіцієнта хвилястості T потрібні показники довжини дуги колагенового волокна (L_f) і відстані між початком і кінцем хвилі волокна (L_0). Ці показники представлені в таблицях 3 і 4.

У пацієнтів групи А, яким проводили хірургічне лікування традиційними методами, виявили значне

($p > 0,05$) within the group (Table 2). Thus, the IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement (subgroup B_1 and subgroup B_2) led to the formation of a significant number of thickened collagen fiber bundles one year after surgery.

In patients of group C, who underwent surgical treatment with laparoscopic methods (IPOM operation + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement), as well as with the additional injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) in subgroup C_2 , a significant in subgroup C_1 ($p < 0.05$) and insignificant in subgroup C_2 ($p > 0.05$) increase in the thickness of collagen fiber bundles compared to control group K (Table 2). Thus, laparoscopic operations with the injection of autologous platelet-rich plasma [PRP] one year after surgery led to the formation of moderately thickened, almost normal collagen fiber bundles.

The thickness of collagen fibers in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis recti depending on the type of surgical treatment is shown in the diagram in Figure 6.

Modern strategies aimed at improving wound healing outcomes require means of limiting fibrosis [16]. The results of our study indicate that minimally invasive laparoscopic surgical techniques result in the formation of less fibrous tissue and significantly ($p < 0.05$) thinner, but more flexible and functional collagen fibers in scar tissue than traditional surgical techniques, especially after the injection of autologous platelet-rich plasma [PRP].

Not only the number, thickness, and orientation of collagen fiber bundles, but also their waviness have an impact on connective tissue parameters such as flexibility and strength. The higher the waviness coefficient, the more flexible and stronger the connective and scar tissue is [17, 18].

To determine the waviness coefficient T , the arc length of the collagen fiber (L_f) and the distance between the beginning and end of the fiber wave (L_0) are required. These indices are presented in Table 3 and Table 4.

In patients of group A, who underwent surgical treatment with traditional methods, a significant ($p < 0.05$) decrease in the length of the arc of collagen fiber bundles

Таблиця 3. Морфометричні показники довжини дуги пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування
Tabl 3. Morphometric indices of the collagen fibers arc length (Lf) in scar tissue biopsies of subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Groups	Descriptive Statistics (Довжина дуги волокна, Lf, μm)							
	Valid N	Mean	Std.Dev.	Standard Error	Skewness	Std.Err. Skewness	Kurtosis	Std.Err. Kurtosis
K Lf, μm	60	51,95000	2,189536	0,282668	-0,234797	0,308694	-0,25016	0,608492
A1 Lf, μm	87	38,03448	1,028074	0,110221	0,192698	0,258233	-0,51903	0,511092
A2 Lf, μm	90	40,71111	1,508362	0,158995	-0,114987	0,254032	-1,24552	0,502936
B1 Lf, μm	69	45,66667	1,471960	0,177203	-0,309195	0,288737	-0,86127	0,570095
B2 Lf, μm	93	45,34409	0,814203	0,084429	-0,097660	0,250029	-0,62132	0,495159
C1 Lf, μm	60	47,73333	1,363777	0,176063	-0,366890	0,308694	-0,69469	0,608492
C2 Lf, μm	93	49,20430	1,068920	0,110842	-0,311245	0,250029	-0,62552	0,495159

Примітки/Note:

* Valid N – кількість досліджень (n), Mean – середнє значення, Std.Dev – стандартне відхилення, Standard Error – стандартна похибка, Skewness – ексцес, Std.Err.Skewness – стандартна похибка ексцесу, Kurtosis – асиметрія, Std.Err.Kurtosis – стандартна похибка асиметрії.

Таблиця 4. Морфометричні показники відстані між початком і кінцем хвилі колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування
Tabl 4. Morphometric indices of the distance between the beginning and end of the fiber wave (L0) in scar tissue biopsies of subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Groups	Descriptive Statistics (Відстань між початком і кінцем хвилі волокна, L0, μm)							
	Valid N	Mean	Std.Dev.	Standard Error	Skewness	Std.Err. Skewness	Kurtosis	Std.Err. Kurtosis
K L0, μm	60	38,65000	1,459336	0,188399	-0,239742	0,308694	-0,75818	0,608492
A1 L0, μm	48	36,93750	0,782964	0,113011	0,111663	0,343149	-1,34059	0,674397
A2 L0, μm	90	38,71111	1,447543	0,152584	-0,046245	0,254032	-1,12762	0,502936
B1 L0, μm	69	39,62319	1,213908	0,146137	-0,144232	0,288737	-1,02460	0,570095
B2 L0, μm	93	39,30108	0,748694	0,077636	-0,082514	0,250029	-0,48081	0,495159
C1 L0, μm	60	38,66667	1,361289	0,175742	-0,030891	0,308694	0,05656	0,608492
C2 L0, μm	93	38,08602	1,265391	0,131215	0,427223	0,250029	-0,51809	0,495159

Примітки/Note:

* Valid N – кількість досліджень (n), Mean – середнє значення, Std.Dev – стандартне відхилення, Standard Error – стандартна похибка, Skewness – ексцес, Std.Err.Skewness – стандартна похибка ексцесу, Kurtosis – асиметрія, Std.Err.Kurtosis – стандартна похибка асиметрії.

($p < 0,05$) зменшення довжини дуги пучків колагенових волокон порівняно як із контрольною групою K, так і з групами дослідження B і C (хірургічне лікування суто лапароскопічними методами) (див. табл. 3). Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами) і незалежно від методу традиційного хірургічного лікування (операції за Сапежко і Напалковим без установаження сітки в підгрупі A₁, і алогерніопластика за типом Inlay і Sublay зі встановленням сітки в підгрупі A₂), у пацієнтів групи A в обох підгрупах довжина дуги пучків колагенових волокон не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) у середині групи, так само, як і відстань між початком і кінцем хвилі волокна (див. табл. 4).

У пацієнтів групи B, яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами (операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), також виявили значне ($p < 0,05$) зменшення довжини дуги пучків колагенових волокон порівняно з контрольною групою K і підгрупою C₂ (див. табл. 3), утім відстань між початком і кінцем хвилі волокна не мала суттєвих ($p > 0,05$) відмінностей (див. табл. 4). Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами), у пацієнтів групи B у обох підгрупах товщина пучків колагенових волокон

was found compared with both control group K and study groups B and C (surgical treatment with laparoscopic methods) (Table 3). Regardless of the status of diastasis of the rectus abdominis muscles (isolated or combined with hernias) and regardless of the method of traditional surgical treatment (Sapezhko and Napalkov surgeries without mesh in subgroup A₁ and allogernioplasty with Inlay and Sublay mesh placement in subgroup A₂), in patients of group A in both subgroups, the length of the arc of collagen fiber bundles did not have significant differences ($p > 0.05$) within the group, as well as the distance between the beginning and end of the fiber wave (Table 4).

In patients of group B, who underwent surgical treatment with laparoscopic methods (IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement), a significant ($p < 0.05$) decrease in the length of the arc of collagen fiber bundles was found compared to control group K and subgroup C₂ (Table 3), however, the distance between the beginning and end of the fiber wave did not have significant ($p > 0.05$) differences (Table 4). Regardless of the status of diastasis of the rectus abdominis (isolated or combined with hernias), in patients of group B in both subgroups, the thickness of collagen fiber bundles did not differ significantly ($p > 0.05$) within the group (Table 3 and Table 4).

не мала суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи (див. табл. 3 і 4).

У пацієнтів групи С, яким проводили хірургічне лікування лапароскопічними методами (операція IPOM + ректомускулопластика з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), а також із додатковим введенням у підгрупі C_2 аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми, виявили значне у підгрупі C_1 ($p < 0,05$) і незначне у підгрупі C_2 ($p > 0,05$) зменшення довжини дуги пучків колагенових волокон порівняно з контрольною групою К (див. табл. 3), утім відстань між початком і кінцем хвилі волокна не відрізнялася ($p > 0,05$) від показників контрольної групи, підгрупи В і всередині групи С (див. табл. 4).

Показники коефіцієнта хвилястості Т пучків колагенових волокон представлені в таблиці 5.

Таблиця 5. Морфометричні показники коефіцієнта хвилястості пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування

Tabl 5. The waviness coefficient T of collagen fiber bundles in scar tissue biopsies of subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Groups	Descriptive Statistics (Коефіцієнт хвилястості, T)							
	Valid N	Mean	Std.Dev.	Standard Error	Skewness	Std.Err. Skewness	Kurtosis	Std.Err. Kurtosis
K, T	60	1,343317	0,027972	0,003611	-1,57866	0,308694	5,175898	0,608492
A1, T	87	1,027989	0,012549	0,001345	0,35263	0,258233	1,935178	0,511092
A2, T	90	1,051400	0,007791	0,000821	-0,00310	0,254032	7,355911	0,502936
B1, T	69	1,152058	0,010767	0,001296	0,38893	0,288737	0,786616	0,570095
B2, T	93	1,153194	0,007806	0,000809	1,30524	0,250029	6,417778	0,495159
C1, T	60	1,234550	0,023822	0,003075	-0,76603	0,308694	1,588931	0,608492
C2, T	93	1,293871	0,027622	0,002864	0,11708	0,250029	0,388463	0,495159

Примітки / Note:

* Valid N – кількість досліджень (n), Mean – середнє значення, Std.Dev – стандартне відхилення, Standart Error – стандартна похибка, Skewness – ексцес, Std.Err.Skewness – стандартна похибка ексцесу, Kurtosis – асиметрія, Std.Err.Kurtosis – стандартна похибка асиметрії.

У пацієнтів групи А, яким проводили хірургічне лікування традиційними методами, виявили значне ($p < 0,05$) зниження коефіцієнта хвилястості порівняно як із контрольною групою К, так і з групами дослідження В і С (хірургічне лікування суто лапароскопічними методами) (табл. 5). Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота (ізолюваний чи поєднаний з грижами) і незалежно від методу традиційного хірургічного лікування, у пацієнтів групи А в обох підгрупах показники коефіцієнта хвилястості не мали суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) усередині групи (див. табл. 5). Отже, всі методи традиційного хірургічного лікування (операції за Сапезько і Напалковим без установаження сітки в підгрупі A_1 , і алогерніопластика за типом Inlay і Subllay зі встановленням сітки в підгрупі A_2) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення великої кількості майже прямих пучків колагенових волокон, коефіцієнт хвилястості Т яких у середньому становив 1,02 (контрольна група – 1,34).

У пацієнтів групи В, яким проводили хірургічне лікування суто лапароскопічними методами (операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), також виявили значне ($p < 0,05$) зменшення коефіцієнта хвилястості пучків колагенових волокон порівняно як із контрольною групою К, так і з групою С (таблиця 5). Незалежно від статусу діастазу прямих м'язів живота

In patients of group C, who underwent surgical treatment with laparoscopic methods (IPOM operation + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement), as well as with the additional injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) in subgroup C_2 , a significant in subgroup C_1 ($p < 0,05$) and insignificant in subgroup C_2 ($p > 0,05$) reduction in the arc length of collagen fiber bundles was found compared to control group K (Table 3), however, the distance between the beginning and end of the fiber wave did not differ ($p > 0,05$) from the control group, subgroup B and within group C (Table 4).

The waviness coefficient T of collagen fiber bundles are presented in Table 5.

In patients of group A, who underwent surgical treatment with traditional methods, a significant ($p < 0,05$) decrease in the coefficient of waviness was found compared with both control group K and study groups B and C (surgical treatment with laparoscopic methods) (Table 5). Regardless of the status of diastasis recti (isolated or combined with hernias) and regardless of the method of traditional surgical treatment, in patients of group A in both subgroups the values of the waviness coefficient did not differ significantly ($p > 0,05$) within the group (Table 5). Thus, all methods of traditional surgical treatment (Sapezhko and Napalkov surgeries without mesh in subgroup A_1 and allogernioplasty with Inlay and Subllay mesh placement in subgroup A_2) led to the formation of a large number of almost straight collagen fiber bundles, the waviness coefficient T of which was on average 1.02 (control group – 1.34).

In patients of group B, who underwent surgical treatment using laparoscopic methods (IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement), a significant ($p < 0,05$) decrease in the collagen fiber bundle waviness coefficient was found compared to both control group K and group C (Table 5). Regardless of the status of diastasis recti abdominis muscles (isolated or combined with hernias), in patients of group B in both subgroups, the collagen fiber bundle waviness coefficient did not

(ізолюваний чи поєднаний з грижами), у пацієнтів групи В у обох підгрупах коефіцієнт хвилястості пучків колагенових волокон не мав суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) у середині групи (таблиця 5). Отже, операція IPOM із фіксацією сітки за типом TotalEndoclose (підгрупа В₁ і підгрупа В₂) за рік після хірургічного втручання призводили до утворення великої кількості помірно хвилястих пучків колагенових волокон, коефіцієнт хвилястості Т яких у середньому становив 1,15 (контрольна група – 1,34).

У пацієнтів групи С, яким проводили хірургічне лікування лапароскопічними методами (операція IPOM + ректомускулорафія з фіксацією сітки за типом TotalEndoclose), а також із додатковим введенням у підгрупу С₂ аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми, також виявили значне ($p < 0,05$) зменшення коефіцієнта хвилястості пучків колагенових волокон порівняно як з контрольною групою К, так і групами А і В. У пацієнтів підгрупи С₂ коефіцієнт хвилястості пучків колагенових волокон також мав суттєві відмінності ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами підгрупи С₁ (табл. 5). Отже, лапароскопічні операції із додатковим введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми за рік після хірургічного втручання призводили до утворення великої кількості достатньо хвилястих пучків колагенових волокон, коефіцієнт хвилястості Т яких у середньому становив 1,29 (контрольна група – 1,34).

Наочно показники коефіцієнта хвилястості Т пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування представлені на рисунку 7.

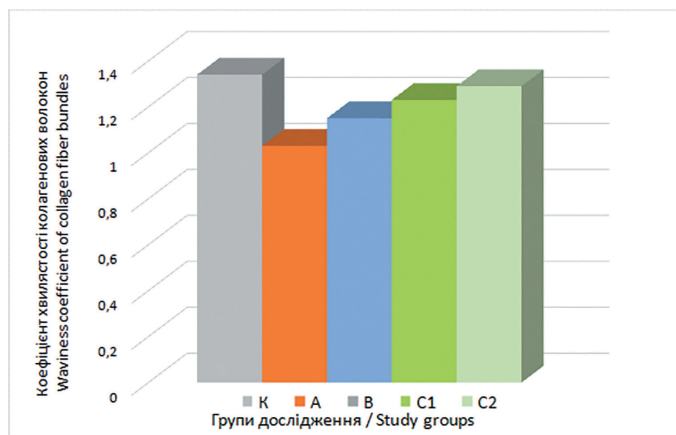


Рис. 7. Коефіцієнт хвилястості пучків колагенових волокон у біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування

Fig. 7. The waviness coefficient of collagen fiber bundles in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment

Отже, малоінвазивні лапароскопічні методи хірургічного лікування призводили до утворення більш хвилястих пучків колагенових волокон у рубцевій тканині, ніж традиційні методи. Проте, введення аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми під час лапароскопічного втручання призводила до утворення ще більш хвилястих ($p < 0,05$) і нормально впорядкованих пучків колагенових волокон, що суттєво підвищує міцність і амортизаційні властивості рубцевої тканини передньої черевної стінки.

have significant differences ($p > 0.05$) within the group (Table 5). Thus, the IPOM operation with TotalEndoclose mesh placement (subgroup B₁ and subgroup B₂) one year after surgery led to the formation of a large number of moderately wavy collagen fiber bundles, the waviness coefficient T of which was on average 1.15 (control group – 1.34).

In patients of group C, who underwent surgical treatment by laparoscopic methods (IPOM operation + rectomuscular repair with TotalEndoclose mesh placement), as well as with the additional injection of autologous platelet-rich plasma (PRP) in subgroup C₂, a significant ($p < 0.05$) decrease in the collagen fiber bundle waviness coefficient was found compared to both control group K and groups A and B (Table 5). In patients of subgroup C₂, the collagen fiber bundle waviness coefficient also had significant differences ($p < 0.05$) compared to patients of subgroup C₁ (Table 5). Thus, laparoscopic surgery with additional administration of autologous platelet-rich plasma [PRP] one year after surgery led to the formation of a large number of sufficiently wavy collagen fiber bundles, the waviness coefficient T of which was on average 1.29 (control group – 1.34).

The waviness coefficient of collagen fiber bundles in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis of the rectus abdominis depending on the type of surgical treatment are shown in the diagram in Figure 7.

Thus, minimally invasive laparoscopic surgical techniques result in the formation of more wavy collagen fiber bundles in scar tissue than traditional methods. However, the injection of autologous platelet-rich plasma [PRP] during laparoscopic surgery leads to the formation of even more wavy ($p < 0.05$) and normally ordered collagen fiber bundles, which significantly increases the strength and shock absorption properties of the scar tissue of the anterior abdominal wall.

Проаналізувавши мікроскопічні й морфометричні показники післяопераційних біопатів рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки навколо сітки у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота виявили суттєві відмінності залежно від виду проведеного хірургічного лікування.

Традиційні методи хірургічного лікування (група А) призводили до утворення масивного й щільного фіброзного рубця, який містив значно потовщені й майже прямі пучки колагенових волокон зі значним порушенням їхньої орієнтації, що свідчить про низьку якість рубцевої тканини. Така рубцева тканина схильна обплітати сітку, а не інтегруватися з нею. Їй притаманні порушення трофіки, ригідність і значне зниження амортизаційної здатності, що суттєво підвищує ризик рецидиву післяопераційних гриж у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

Лапароскопічні методи хірургічного лікування (група В) приводили до утворення помірного фіброзного рубця, який містив потовщені й недостатньо хвилясті пучки колагенових волокон із помірним порушенням їхньої орієнтації, що свідчить про середню якість рубцевої тканини. Така рубцева тканина неповністю інтегрується із сіткою. Їй притаманні помірні порушення трофіки і зниження амортизаційної здатності, що підвищує ризик рецидиву післяопераційних гриж у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

Лапароскопічні методи хірургічного лікування із додатковим введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (підгрупа С₂) призводили до утворення невеликого фіброзного рубця, який містив помірно потовщені й хвилясті пучки колагенових волокон без значного порушення їхньої орієнтації, що свідчить про високу якість рубцевої тканини. Така рубцева тканина добре інтегрується із сіткою. Їй притаманні незначні порушення трофіки і майже фізіологічна амортизаційна здатність, що суттєво знижує ризик рецидиву післяопераційних гриж у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

ВИСНОВКИ

Традиційні методи хірургічного лікування (група А) призводили до утворення масивного й щільного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив значно потовщені ($p < 0,05$) й майже прямі ($p < 0,05$) пучки колагенових волокон зі значним порушенням їхньої орієнтації, що порушує інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і суттєво підвищує ризик рецидиву післяопераційних гриж у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

Лапароскопічні методи хірургічного лікування (група В) призводили до утворення помірного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив потовщені ($p < 0,05$) й недостатньо хвилясті ($p < 0,05$) пучки колагенових волокон із помірним порушенням їхньої орієнтації, що помірно порушує інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і становить ризик рецидиву післяопераційних гриж у пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота.

Лапароскопічні методи хірургічного лікування із введенням аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми (група С, підгрупа С₂) приводили до утворення помірного фіброзного рубця ($p < 0,05$), який містив потовщені ($p < 0,05$) й хвилясті ($p < 0,05$) пучки колагенових

After analyzing the microscopic and morphometric parameters of post-surgery biopsies of scar tissue of the subdermal structures of the anterior abdominal wall around the mesh prosthesis in patients with diastasis recti, significant differences were found depending on the type of surgical treatment performed.

Traditional methods of surgical treatment (group A) led to the formation of a massive and dense fibrous scar containing significantly thickened and almost straight collagen fiber bundles with a significant disturbance in their orientation, which indicates a poor quality of scar tissue. Such scar tissue tends to braid the mesh rather than integrate with it. It is characterized by trophic disorders, stiffness, and a significant decrease in shock absorption capacity, which significantly increases the risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti.

Laparoscopic surgical techniques (group B) led to the formation of a moderate fibrous scar containing thickened and insufficiently wavy collagen fiber bundles with a moderate disturbance in their orientation, indicating an average quality of scar tissue. Such scar tissue is not fully integrated with the meshwork. It is characterized by moderate trophic disorders and decreased shock absorption capacity, which increases the risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti abdominis.

Laparoscopic surgical techniques with additional injection of autologous platelet-rich plasma [PRP] (subgroup C₂) led to the formation of a small fibrous scar containing moderately thickened and wavy collagen fiber bundles without significant disturbance of their orientation, indicating high quality scar tissue. Such scar tissue integrates well with the mesh. It is characterized by minor trophic disorders and almost physiological shock absorption capacity, which significantly reduces the risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti abdominis.

CONCLUSIONS

Traditional methods of surgical treatment led to the formation of a massive and dense fibrous scar ($p < 0.05$), which contained significantly thickened ($p < 0.05$) and almost straight ($p < 0.05$) bundles of collagen fibers with a significant disturbance of their orientation, which disrupts the integration of the mesh with scar tissue and significantly increases the risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti abdominis.

Laparoscopic methods of surgical treatment led to the formation of a moderate fibrous scar ($p < 0.05$), which contained thickened ($p < 0.05$) and insufficiently wavy ($p < 0.05$) collagen fiber bundles with a moderate disturbance of their orientation, which moderately disrupts the integration of the mesh with scar tissue and poses a risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti abdominis.

Laparoscopic methods of surgical treatment with the injection of autologous platelet-rich plasma (group C, subgroup C₂) led to the formation of a moderate fibrous scar ($p < 0.05$), which contained thickened ($p < 0.05$) and wavy ($p < 0.05$) bundles of collagen fibers

волокон без значного порушення їхньої орієнтації, що суттєво покращує інтеграцію сітки з рубцевою тканиною і знижує ризик рецидиву післяопераційних гриз у пацієнтів із діагностованими прямими м'язів живота.

without significant disturbance of their orientation, which significantly improves the integration of the mesh with scar tissue and reduces the risk of recurrence of postoperative hernias in patients with diastasis recti abdominis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Jessen M.L., Öberg S., Rosenberg J. Treatment options for abdominal rectus diastasis. *Frontiers in Surgery*. 2019. Vol. 6. P. 60–65. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00065>
- Scheufler O., Andresen J.R., Andresen R. Surgical treatment of abdominal wall weakness and lumbar hernias in Ehlers-Danlos syndrome – case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020. Vol. 76. P. 14–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.165>
- Fitzpatrick S.E., Foley K., Crittenden T., Watson D., Dean N.R. Australian women's experiences of post-partum rectus diastasis: a qualitative study. *Women's Health*. 2024. Vol. 20. P. 174–175. DOI: <https://doi.org/10.1177/17455057241233123>
- Honma S., Takashima T., Ushikubo T., Ishikawa K., Suzuki T., Nakajima S. Enhanced-view totally extraperitoneal repair in a morbidly obese patient with epigastric and umbilical hernias in combination with rectus diastasis: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2024. Vol. 117. P. 109–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109571>
- Cavalli M., Aiolfi A., Bruni P.G., Manfredini L., Lombardo F., Bonfanti M.T., Bona D., Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. *Hernia*. 2021. Vol. 25, № 4. P. 883–890. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-021-02468-8>
- Chen B., Zhao X., Hu Y. Rehabilitations for maternal diastasis recti abdominis: an update on therapeutic directions. *Heliyon*. 2023. Vol. 9, № 10. Article e20956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20956>
- Radhakrishnan M., Ramamurthy K. Efficacy and challenges in the treatment of diastasis recti abdominis – a scoping review on the current trends and future perspectives. *Diagnostics*. 2022. Vol. 12, № 9. Article 2044. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092044>
- Mommers E.H.H., Ponten J.E.H., Al Omar A.K., de Vries Reilingh T.S., Bouvy N.D., Nienhuijs S.W. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31, № 12. P. 4934–4949. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5607-9>
- Makyeveva L., Frolov O., Aliyeva O. Morphometric changes in rat periwound skin during healing of excisional wounds after exposure to chronic social stress. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025. Vol. 9, № 1. P. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.310092>
- Anestiadou E., Kotidis E., Abba Deka I., Tatsis D., Bekiari C., Loukousia A., Ioannidis O., Stamiris S., Zapsalis K., Xylas C., Siozos K., Chatzianestiadou C., Angelopoulos S., Papavramidis T., Cheva A. Platelet-rich therapies in hernia repair: a comprehensive review of the impact of platelet concentrates on mesh integration in hernia management. *Biomolecules*. 2024. Vol. 14, № 8. Article 921. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14080921>
- Zhou C.J., Guo Y. Mini review on collagens in normal skin and pathological scars: current understanding and future perspective. *Frontiers in Medicine*. 2024. Vol. 11. Article 1449597. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1449597>
- Jimi S., Saparov A., Koizumi S., Miyazaki M., Takagi S. A novel mouse wound model for scar tissue formation in abdominal-muscle wall. *bioRxiv*. 2021. Article 455355. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.05.455355>
- Klinge U., Binnebösel M., Rosch R., Mertens P. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2016. Vol. 2, № 3. P. 151–154. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-9941.27729>
- Alser O.H., Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars, Burns & Healing*. 2018. Vol. 4. Article 2059513118808773. DOI: <https://doi.org/10.1177/2059513118808773>
- Thankam F.G., Palanikumar G., Fitzgibbons R.J., Agrawal D.K. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019. Vol. 236. P. 134–143. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.037>
- Keane T.J., Horejs C.M., Stevens M.M. Scarring vs. functional healing: matrix-based strategies to regulate tissue repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021. Vol. 129. P. 407–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.002>
- Kröger M., Schleusener J., Jung S., Darwin M.E. Characterization of collagen I fiber thickness, density, and orientation in the human skin in vivo using second-harmonic generation imaging. *Photonics*. 2021. Vol. 8. Article 404. DOI: <https://doi.org/10.3390/photonics8090404>

REFERENCES

- Jessen ML, Öberg S, Rosenberg J. Treatment options for abdominal rectus diastasis. *Frontiers in Surgery*. 2019;6:60–5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2019.00065>
- Scheufler O, Andresen JR, Andresen R. Surgical treatment of abdominal wall weakness and lumbar hernias in Ehlers–Danlos syndrome – case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2020;76:14–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2020.09.165>
- Fitzpatrick SE, Foley K, Crittenden T, Watson D, Dean NR. Australian women's experiences of post-partum rectus diastasis: a qualitative study. *Women's Health*. 2024;20:174–5. DOI: <https://doi.org/10.1177/17455057241233123>
- Honma S, Takashima T, Ushikubo T, Ishikawa K, Suzuki T, Nakajima S. Enhanced-view totally extraperitoneal repair in a morbidly obese patient with epigastric and umbilical hernias in combination with rectus diastasis: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2024;117:109–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2024.109571>
- Cavalli M, Aiolfi A, Bruni PG, Manfredini L, Lombardo F, Bonfanti MT, Bona D, Campanelli G. Prevalence and risk factors for diastasis recti abdominis: a review and proposal of a new anatomical variation. *Hernia*. 2021;25(4):883–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10029-021-02468-8>
- Chen B, Zhao X, Hu Y. Rehabilitations for maternal diastasis recti abdominis: an update on therapeutic directions. *Heliyon*. 2023;9(10):e20956. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e20956>
- Radhakrishnan M, Ramamurthy K. Efficacy and challenges in the treatment of diastasis recti abdominis – a scoping review on the current trends and future perspectives. *Diagnostics*. 2022;12(9):2044. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092044>
- Mommers EHH, Ponten JEH, Al Omar AK, de Vries Reilingh TS, Bouvy ND, Nienhuijs SW. The general surgeon's perspective of rectus diastasis. A systematic review of treatment options. *Surgical Endoscopy*. 2017;31(12):4934–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5607-9>
- Makyeveva L, Frolov O, Aliyeva O. Morphometric changes in rat periwound skin during healing of excisional wounds after exposure to chronic social stress. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(1):13–25. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.310092>
- Anestiadou E, Kotidis E, Abba Deka I, Tatsis D, Bekiari C, Loukousia A, Ioannidis O, Stamiris S, et al. Platelet-rich therapies in hernia repair: a comprehensive review of the impact of platelet concentrates on mesh integration in hernia management. *Biomolecules*. 2024;14(8):921. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14080921>
- Zhou CJ, Guo Y. Mini review on collagens in normal skin and pathological scars: current understanding and future perspective. *Frontiers in Medicine*. 2024;11:1449597. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1449597>
- Jimi S, Saparov A, Koizumi S, Miyazaki M, Takagi S. A novel mouse wound model for scar tissue formation in abdominal-muscle wall. *bioRxiv*. 2021 Aug 5;455355. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.08.05.455355>
- Klinge U, Binnebösel M, Rosch R, Mertens P. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen. *Journal of Minimal Access Surgery*. 2016;2(3):151–4. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-9941.27729>
- Alser OH, Goutos I. The evidence behind the use of platelet-rich plasma (PRP) in scar management: a literature review. *Scars, Burns & Healing*. 2018;4:2059513118808773. DOI: <https://doi.org/10.1177/2059513118808773>
- Thankam FG, Palanikumar G, Fitzgibbons RJ, Agrawal DK. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in incisional hernia. *Journal of Surgical Research*. 2019;236:134–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.11.037>
- Keane TJ, Horejs CM, Stevens MM. Scarring vs. functional healing: matrix-based strategies to regulate tissue repair. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021;129:407–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.02.002>
- Kröger M, Schleusener J, Jung S, Darwin ME. Characterization of collagen I fiber thickness, density, and orientation in the human skin in vivo using second-harmonic generation imaging. *Photonics*. 2021;8:404. DOI: <https://doi.org/10.3390/photonics8090404>

18. Niestrawska J., Pukaluk A., Babu A.R., Holzapfel G.A. Differences in collagen fiber diameter and waviness between healthy and aneurysmal abdominal aortas. *Microscopy and Microanalysis*. 2022. Vol. 28. P. 1649–1663. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1431927622000629>

18. Niestrawska J., Pukaluk A., Babu AR, Holzapfel GA. Differences in collagen fiber diameter and waviness between healthy and aneurysmal abdominal aortas. *Microscopy and Microanalysis*. 2022;28:1649–63. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1431927622000629>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є імуногістохімічне дослідження типів колагену й структур екстрацелюлярного матриксу навколо сітки в біоптатах рубцевої тканини субдермальних структур передньої черевної стінки пацієнтів із діастазом прямих м'язів живота залежно від виду проведеного хірургічного лікування.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів, або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Варіабельність анатомічних особливостей органів грудної клітки та живота в аспекті виконання відеоторакоскопічних і відеолапароскопічних хірургічних втручань», номер держреєстрації 0123U100286, термін виконання 2023–2026 рр., керівники Т.О. Храмова та С.О. Шерстюк.

Подяка

Автори рукопису висловлюють подяку керівництву кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в особі професора С.О. Шерстюка.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гафт Костянтин Леонідович – доктор медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; лікар-хірург відділення невідкладної хірургії, травматичного шоку Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»;

Лікарський в'їзд, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;
e-mail: kostiantyngaft@karazin.ua
моб.: +38 (066) 776-58-50

Внесок автора: формулювання мети роботи, концепція та дизайн дослідження, керування збором даних, складання плану дослідження, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Prospects for further research

The immunohistochemical study of collagen types and extracellular matrix structures around the prosthetic mesh in scar tissue biopsies of the subdermal structures of the anterior abdominal wall of patients with diastasis recti abdominis depending on the type of surgical treatment is promising.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, and other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the materials provided or who sponsored the research.

Funding information

The article is a fragment of the planned research work of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine «Variability of anatomical features of the chest and abdomen in the aspect of performing videothoracoscopic and videolaparoscopic surgical interventions», has state registration number 0123U100286, implementation period 2023–2026, heads T.O. Khranova and S.O. Sherstyuk.

Acknowledgments

The authors of the manuscript express their gratitude to the leadership of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, Faculty of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine represented by Prof. Sherstyuk S.O.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gaft Kostiantyn Leonidovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Surgeon of the State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;

1 Medical Entrance, Kharkiv, Ukraine, 61103;
e-mail: kostiantyngaft@karazin.ua
tel.: +38 (066) 776-58-50

Author's contribution: formulation of the work objective, concept and research design, management of data collection, data analysis and interpretation, editing the article, final approval of the article.

Цілюрик Віталій Володимирович – аспірант кафедри нормальної анатомії та фізіології людини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;

майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: vitalikcylurik@gmail.com

моб.: +38 (050) 718-57-09

Внесок автора: складання плану дослідження, збір даних, проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих даних, їх статистична обробка, написання статті.

Ремньова Наталія Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України;

майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: remnyova@karazin.ua

моб.: +38 (057) 707-56-25

Внесок автора: мікроскопічне й морфометричне дослідження, аналіз та інтерпретація даних, формулювання висновків.

Наконечний Євген Вікторович – кандидат медичних наук, доцент кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділення невідкладної хірургії, травматичного шоку Державної установи «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева Національної академії медичних наук України»;

Лікарський в'їзд, буд. 1, м. Харків, Україна, 61103;

е-mail: pulsmed2019@gmail.com

моб.: +38 (050) 669-0-993

Внесок автора: збір даних, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті.

Tsiliurik Vitaliy Volodymyrovych – Postgraduate student of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine;

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: vitalikcylurik@gmail.com

tel.: +38 (050) 718-57-09

Author's contribution: data collection, experimental research, data analysis and statistical processing, data analysis and interpretation, writing the article.

Remnyova Natalia Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of General and Clinical Pathology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine;

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: remnyova@karazin.ua

tel.: +38 (057) 707-56-25

Author's contribution: microscopic and morphometric examination, data analysis and interpretation, formulation of conclusions.

Nakonechnyi Yevhen Viktorovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Normal Human Anatomy and Physiology of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior research fellow of the State Institution «V.T. Zaitsev Institute of General and Emergency Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;

1 Medical Entrance, Kharkiv, Ukraine, 61103;

е-mail: pulsmed2019@gmail.com

tel.: +38 (050) 669-0-993

Author's contribution: data collection, data analysis and statistical processing, editing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-03>
УДК 616.711.6-004-018.4-073.75



Рентгенологічна характеристика поперекових хребців у пацієнтів з поперековим болем і зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки

Колесніченко В.А.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0007-4106-1730) <https://orcid.org/0009-0007-4106-1730>, e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua
Голка Г.Г.², [ID](https://orcid.org/0000-0002-3741-8924) <https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>, e-mail: gr_golka@ukr.net
Гресько І.В.³, [ID](https://orcid.org/0009-0007-4992-5273) <https://orcid.org/0009-0007-4992-5273>, e-mail: gresko.i.v@gmail.com
Фадєєв О.Г.², [ID](https://orcid.org/0000-0003-2786-3829) <https://orcid.org/0000-0003-2786-3829>, e-mail: oh.fadieiev@knmu.edu.ua
Олійник А.О.², [ID](https://orcid.org/0009-0003-4465-1091) <https://orcid.org/0009-0003-4465-1091>, e-mail: ao.oliinyk@knmu.edu.ua
Введенський Б.П.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0006-3712-3540) <https://orcid.org/0009-0006-3712-3540>, e-mail: ortopeddkb@gmail.com
Введенський Д.Б.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-0169-9592) <https://orcid.org/0000-0002-0169-9592>, e-mail: vvedenskyd@ukr.net

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

³Приватне підприємство «Мережа медичних центрів «Родина», Львів, Україна

Radiological characteristics of lumbar vertebrae in patients with low back pain and change of motor control of the muscles of the lumbopelvic region

Kolesnichenko V.A.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0007-4106-1730) <https://orcid.org/0009-0007-4106-1730>, e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua
Holka H.H.², [ID](https://orcid.org/0000-0002-3741-8924) <https://orcid.org/0000-0002-3741-8924>, e-mail: gr_golka@ukr.net
Hresko I.V.³, [ID](https://orcid.org/0009-0007-4992-5273) <https://orcid.org/0009-0007-4992-5273>, e-mail: gresko.i.v@gmail.com
Fadieiev O.H.², [ID](https://orcid.org/0000-0003-2786-3829) <https://orcid.org/0000-0003-2786-3829>, e-mail: oh.fadieiev@knmu.edu.ua
Oliinyk A.O.², [ID](https://orcid.org/0009-0003-4465-1091) <https://orcid.org/0009-0003-4465-1091>, e-mail: ao.oliinyk@knmu.edu.ua
Vvedensky B.P.¹, [ID](https://orcid.org/0009-0006-3712-3540) <https://orcid.org/0009-0006-3712-3540>, e-mail: ortopeddkb@gmail.com
Vvedensky D.B.¹, [ID](https://orcid.org/0000-0002-0169-9592) <https://orcid.org/0000-0002-0169-9592>, e-mail: vvedenskyd@ukr.net

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³Private Enterprise «Network of Medical Centers «Rodina», Lviv, Ukraine

Ключові слова:

асиметрія поперекових хребців, орієнтація фасеток поперекових дуговідросткових суглобів, тропізм фасеток поперекових дуговідросткових суглобів, зміна рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки.

Для кореспонденції:

Колесніченко Віра Анатоліївна
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра хірургічних хвороб;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

© Колесніченко В.А., Голка Г.Г.,
Гресько І.В., Фадєєв О.Г., Олійник А.О.,
Введенський Б.П., Введенський Д.Б., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Асиметрія орієнтації та тропізму фасеток (ТФ) дуговідросткових суглобів поперекових сегментів розглядається як один із факторів ризику розвитку дегенеративних захворювань хребта. Однак публікацій щодо асиметрії суглобових фасеток у хворих з поперековим болем і зміною рухового стереотипу в доступній літературі не виявлено.

Мета роботи – порівняльне дослідження рентгеноанатомічних ознак поперекових хребців у пацієнтів з поперековим болем й порушенням рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки, та асимптомних волонтерів.

Матеріали та методи. Дизайн – ретроспективне контрольоване дослідження. Матеріал – протоколи рентгенологічного та МРТ обстеження 30 асимптомних волонтерів віком 20–30 років (контрольна група) та 60 хворих 20–40 років з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірним больовим синдромом та зміною рухового контролю (основна група). Методи: рентгенологічний з оцінкою а) величини поперечних і позиції остистих відростків L3, L4, L5 хребців; б) величини суглобових відростків, форми їх суглобових фасеток на рівнях L3–L4; L4–L5; L5–S1; рентгенометричний з визначенням: а) кутів орієнтації фасеток (ОФ) правого (α) та лівого (β) дуговідросткових суглобів; б) тропізму фасеток; статистичний.

Результати та їх обговорення. За даними рентгенометричних досліджень в обох групах простежувалась тенденція до сагітальзації дуговідросткових суглобів у каудальному напрямку. Величина тропізму фасеток для волонтерів і пацієнтів складала: у L3–L4 сегменті ($4,0 \pm 0,9$) і ($6,9 \pm 1,1$) відповідно; у L4–L5 сегменті

($4,4 \pm 1,0$) ° і ($7,1 \pm 1,2$) ° відповідно ($p < 0,05$); у L5–S1 сегменті ($4,1 \pm 1,1$) ° і ($7,3 \pm 1,4$) ° відповідно ($p < 0,05$).

У групі волонтерів на всіх трьох поперекових сегментах $OF_{\text{прав}} > OF_{\text{лів}}$, що сприяє відносно рівномірному розподілу зовнішніх навантажень між елементами сегмента. У групі пацієнтів на рівнях L3–L4, L5–S1 $OF_{\text{прав}} < OF_{\text{лів}}$, на рівні L4–L5 $OF_{\text{прав}} > OF_{\text{лів}}$, що, за умов достовірно частішого ТФ, може супроводжуватися незначним, але різнонаправленим зміщенням миттєвого центру обертання кожного з хребців зі збільшенням стресової дії зовнішніх сил, а також зміною часу активації правих і лівих однойменних поперекових глибоких м'язів.

Висновки. Порівняно з волонтерами, у пацієнтів зі зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки достовірно частіше реєструються: асиметрія поперекових відростків L4 ($p < 0,05$), L5 хребців ($p < 0,01$); ротація остистих відростків L3, L4 хребців (по $p < 0,001$), асиметрія суглобових відростків, дисконгруентність суглобових фасеток у L3–L4 ($p < 0,001$) й L4–L5 ($p < 0,001$) сегментах, аномалія тропізму у L4–L5 й L5–S1 сегментах (по $p < 0,05$).

Для цитування:

Колесніченко В.А., Голка Г.Г., Греско І.В., Фадєєв О.Г., Олійник О.А., Введенський Б.П., Введенський Д.Б. Рентгенологічна характеристика поперекових хребців у пацієнтів з поперековим болем і зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 341–352. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-03>

Keywords:

asymmetry of the lumbar vertebrae, facet orientation of the lumbar zygoapophyseal joints, facet tropism of the lumbar zygoapophyseal joints, changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region.

For correspondence:

Kolesnichenko Vira Anatolyivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Surgical
Diseases;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

© Kolesnichenko V.A., Holka H.H.,
Hresko I.V., Fadiyev O.H., Oliynyk A.O.,
Vvedensky B.P., Vvedensky D.B., 2025

ABSTRACT

Background. Asymmetry of facets orientation and facets tropism of the lumbar zygoapophyseal joints is considered as one of the risk factors for developmental degenerative diseases of the spine. However, publications on asymmetry of articular facets in patients with low back pain and changes of motor stereotype were not found in the available literature.

Purpose – is a comparative study of X-ray anatomical features of the lumbar vertebrae in patients with low back pain and impaired motor control of the muscles of the lumbopelvic region and asymptomatic volunteers.

Materials and Methods. Design: a retrospective controlled study. Material: radiologic and MRI protocols of 30 asymptomatic volunteers aged 20–30 years (control group) and 60 patients aged 20–40 years with lumbar osteochondrosis and moderate pain syndrome and changes in motor control (main group). Methods: radiographic with assessment of: a) the size of the transverse processes and position of the spinous processes one of the L3, L4, L5 vertebrae; b) the size of the articular processes, the shape of their articular facets at the levels of L3–L4; L4–L5; L5–S1; radiometric with determination of: a) the orientation angles of the facets of the right (α) and left (β) zygoapophyseal joints; b) facet tropism; statistical.

Results. According to the radiometric studies, a tendency towards sagittalization of the zygoapophyseal joints in the caudal direction was observed in both groups. The value of facet tropism for volunteers and patients was: in L3–L4 segment: ($4,0 \pm 0,9$)° and ($6,9 \pm 1,1$)°, respectively; in L4–L5 ($4,4 \pm 1,0$)° one and ($7,1 \pm 1,2$)°, respectively ($p < 0,05$); in L5–S1 segment ($4,1 \pm 1,1$)° and ($7,3 \pm 1,4$)°, respectively ($p < 0,05$).

In the volunteer group, on all three lumbar segments $FO_{\text{right}} > FO_{\text{left}}$, which contributes to a relatively uniform distribution of external loads between the elements of the segment. In the patient group, at the levels L3–L4 and L5–S1 $FO_{\text{right}} < FO_{\text{left}}$, on the level L4–L5 $FO_{\text{right}} > FO_{\text{left}}$, which, under the condition of reliably more frequent FT, can be accompanied by a slight but multidirectional shift of the instantaneous center of rotation of each of the vertebrae with an increase in the stress action of external forces constant for the spinal column, as well as a change in the activation time of the right and left eponymous deep muscles of the lumbar spine.

Conclusions. Compared with volunteers, patients with changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region significantly more often have: asymmetry of the transverse processes of L4 ($p < 0,05$), L5 vertebrae ($p < 0,01$); rotation of the spinous processes of L3, L4 vertebrae ($p < 0,001$), asymmetry of the articular processes, incongruence of the articular facets in L3–L4 ($p < 0,001$) and L4–L5 ($p < 0,001$) segments, tropism anomaly in the L5–S1 segment.

For citation:

Kolesnichenko VA, Holka HH, Hresko IV, Fadiyev OH, Oliynyk AO, Vvedensky BP, Vvedensky DB. Radiological characteristics of lumbar vertebrae in patients with low back pain and change of motor control of the muscles of the lumbopelvic region. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025.;3(54):341–352. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-03>

ВСТУП

Рентгенологічні ознаки поперекових хребців при різних варіантах дегенеративних захворювань хребта характеризуються збільшенням кута орієнтації суглобових фасеток (ОФ) відносно фронтальної площини та аномалією тропізму (асиметрією кута орієнтації) фасеток парних (правого й лівого) дуговідросткових суглобів. Така рентгенологічна особливість поперекових хребців зустрічається достовірно частіше при хронічному больовому синдромі остеохондрозу хребта [1, 2], спондилоартрози [3], грижах міжхребцевих дисків [4–7], дегенеративному нижньопоперековому спондилолітезі [8], центральному [9] та форамінальному стенозі хребетного каналу [10].

Дуговідросткові (зигопофізеальні) суглоби в інтактному поперековому сегменті є стабілізаторами при рухах у сагітальній площині (згинання/розгинання), торсії, протидіють передньому зсуву хребця [11]. У разі аномалії тропізму суглобових фасеток (ТФ) під дією змодельованої сили зсуву у передньо-задньому напрямку при розгинанні та торсії відбувається асиметричне збільшення внутрішньодискового тиску та ротації хребця, які зростають у напрямі більш вертикально орієнтованої фасетки [12]; при контакті фасеток зростають сили стиснення [12, 13]. В результаті сегмент стає більш вразливим до дії сили переднього зсуву та зовнішніх осьових навантажень [12–14]. Зазначені біомеханічні ефекти зростають у разі сагітальзації суглобових фасеток (ОФ > 60°) [12]. Враховуючи постійну дію зовнішніх навантажень на хребет, а також той факт, що поєднання розгинання з торсією є одним з найбільших механічних стресів для поперекових сегментів [14], стає зрозумілою участь асиметрії та сагітальзації суглобових фасеток у дегенеративних змінах кістково-хрящових елементів хребтового сегмента [15].

Ми вважаємо, що при асиметричних навантаженнях хребця відбувається функціональна зміна довжини глибоких м'язів поперекового відділу хребта, що може супроводжуватися асинхронною активацією односторонніх правих й лівих м'язових волокон зі зміною м'язового рухового контролю.

Мета роботи – порівняльне дослідження рентгеноанатомічних ознак поперекових хребців у пацієнтів з порушеннями рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки та асимптомних волонтерів, з врахуванням факту, що місцями початку й прикріплення глибоких м'язів поперекового відділу хребта є остисті, поперечні, мамілярні відростки поперекових хребців.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження – ретроспективне контрольоване дослідження.

Матеріал дослідження – протоколи рентгенологічного обстеження 30 асимптомних волонтерів віком 20–30 років (середній вік $(22,4 \pm 2,6)$ років) та 60 хворих 20–40 років ($(33,4 \pm 4,8)$ років) з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірним больовим синдромом та зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки. Усі обстежені були чоловічої статі. Контрольна група волонтерів містила 30 співробітників

INTRODUCTION

Radiographic signs of lumbar vertebrae in various types of the spine degenerative diseases are characterized by an increase in the angle articular facets orientation (FO) relative to the frontal plane and an anomaly of the facet tropism (asymmetry of the angle orientation) of paired (right and left) articular processes. Such a radiographic feature of the lumbar vertebrae occurs significantly more often in chronic pain syndrome of the spine osteochondrosis [1, 2], spondyloarthrosis [3], intervertebral discs herniated [4–7], degenerative lower lumbar spondylolisthesis [8], central [9] and foraminal stenosis of the spinal canal [10].

The zygoapophyseal joints in the intact lumbar segment act as stabilizers during movements in the sagittal plane (flexion/extension), torsion, counteracting the anterior displacement of the vertebra [11]. In the case of anomalies of the facet tropism, during extension and torsion, an asymmetric increase in intradiscal pressure and rotation of the vertebra occurs, which grow in the direction of a more vertically oriented facet [12]; when the facets contact, compression forces increase [12, 13]. As a result, the segment becomes more vulnerable to the action of anterior shear forces and external axial loads [12–14]. These biomechanical effects increase with sagittalization of the articular facets (FO > 60°) [12]. Considering the constant action of external loads on the spine, as well as the fact that the combination of extension with torsion is one of the greatest mechanical stresses for lumbar segments [14], the participation of asymmetry and sagittalization of the articular facets in degenerative changes in the osteochondral elements becomes clear [15].

We hypothesize that asymmetrical loads on the vertebra result in a functional change in the length of the deep muscles of the lumbar spine, which may be accompanied by asynchronous activation of the same left and right muscle fibers with a changes in muscle motor control.

Objective – to conduct a comparative investigation of the X-ray anatomical features of the lumbar vertebrae in patients with impaired motor control of the lumbopelvic muscles and in asymptomatic volunteers, taking into account the fact that the spinous, transverse, and mamillary processes of the lumbar vertebrae serve as the origin and attachment sites of the deep muscles of the lumbar spine.

MATERIAL AND METHODS

The study design is a retrospective controlled study.

The material of the study was the protocols of radiologic examination of 30 asymptomatic volunteers aged by 20–30 years (average age 22.4 ± 2.6 years) and 60 patients 20–40 years (33.4 ± 4.8 years) with osteochondrosis of the lumbar spine with moderate pain syndrome and changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region. All examined subjects were male. The group of asymptomatic volunteers (control group) consisted of 20 employees of the Municipal non-profit

Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О. І. Мещанінова (МЛШНМД) Харківської міської ради, у яких в анамнезі не було епізодів поперекового болю. Основну групу склали хворі, які спостерігалися у МЛШНМД ($n = 20$) та у медичному центрі «Інтерсоно» у Львові ($n = 40$).

Критерії включення у дослідження: волонтери – відсутність скарг на біль у хребті чи суглобах, відсутність неврологічних захворювань; хворі – наявність поперекового болю тривалістю до 12 місяців, відсутність виражених міотонічних реакцій м'язів попереково-тазової ділянки зі значним обмеженням рухливості поперекового відділу хребта; відсутність відображеного (у нижні кінцівки) болю; відсутність неврологічних рухових розладів з парезами нижніх кінцівок. Критерії виключення з дослідження для волонтерів та пацієнтів: операції / переломи хребта та кісток нижніх кінцівок в анамнезі, наявність спондилолізу.

Методи дослідження

На оглядових поперекових спондилограмах у передньозадній та бічній проекціях й аксіальних сканах комп'ютерних/магнітно-резонансних томограм (КТ/МРТ) проводили порівняльну якісну оцінку: а) величини правого й лівого поперечних відростків, позиції остистих відростків L3, L4, L5 хребців; б) величини правого та лівого верхнього та нижнього суглобових відростків, відповідності розмірів та форми їх суглобових фасеток на рівнях L3–L4; L4–L5; L5–S1. Оцінювалися рентгеноанатомічні особливості саме суглобових відростків, виходячи з того факту, що мамілярні відростки розташовані на задній поверхні верхнього суглобового відростка хребця.

Рентгенометричні дослідження виконували на аксіальних КТ/МРТ сканах цих же хребців. Орієнтація фасеток правого та лівого дуговідросткових суглобів визначалася шляхом вимірювання кутів α та β відповідно між перетином прямої, що проходить через центр тіла хребця (4) та остистий відросток (9), з прямою, що проходить вздовж нижньої фасетки дуговідросткового суглоба праворуч (5; 7) та зліва (6; 8) – рис. 1. Орієнтація фасетки вважалася сагітальною при куті $\geq 50^\circ$. Наявність аномалії тропізму фасеток реєструвалася за умов різниці між кутами α та $\beta \geq 10^\circ$. Така найменша величина ТФ мінімізувала вплив помилки вимірювання на результат дослідження.

При статистичних дослідженнях використовували методи описової статистики. Відмінності між групами оцінювали за t-критерієм Ст'юдента з рівнем значущості $p < 0,05$. Статистичні дослідження було проведено з використанням SPSS V20.

Дизайн дослідження схвалено на засіданні Комісії з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 21 січня 2021 р.). Дослідження проводилося відповідно до стандартів біоетики Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи для наукових і медичних досліджень, а також Конвенції Ради Європи про Права людини та біомедицину. Кожен учасник дослідження надав письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

enterprise «City Clinical Hospital of Emergency and Acute Medical Care named after Prof. O.I. Meshchaninov» (CCHEAMC) of the Kharkiv City Council, who had no episodes of low back pain in the history. The group of patients (main group) consisted of patients who were observed in CCHEAMC ($n = 20$) and in the medical center «Intersono» in Lviv ($n = 40$).

Study inclusion criteria: volunteers (control group) – no complaints of pain in the spine or joints, no neurological diseases; in patients (main group) – the presence of low back pain lasting up to 12 months, the absence of pronounced myotonic reactions of the lumbar-pelvic region muscles with a significant limitation of the lumbar spine mobility; the absence of referred (in the lower limb) pain; absence of neurological movement disorders with paresis of the lower extremities. The exclusion criteria for volunteers and patients from the study were fractures of the spine and bones of the lower extremities or surgeries on the spine and lower extremities in history, the presence of spondylolisthesis.

Research methods

On lumbar spondylograms in the anteroposterior and lateral projections and axial scans of computer tomograms/magnetic resonance images (CT/MRI) a comparative qualitative assessment was made of: a) the sizes of the right and left transverse processes, the positions of the spinous processes of the L3, L4, L5 vertebrae; b) the sizes of the right and left upper and lower articular processes, the correspondence of the sizes and shapes of their articular facets at the levels of L3–L4; L4–L5; L5–S1. The X-ray anatomical features of the articular processes were assessed based on the fact that the mammillary processes are located on the posterior surface of the upper articular process of the vertebra.

Radiometric studies were performed on axial CT/MRI scans of the same vertebrae. The orientation of the facets of the right and left zygoapophyseal joints was determined by measuring the angles α and β , respectively, between the straight line passing through the center of the vertebral body (4) and the spinous process (9), with the straight line passing along the lower facet of the zygoapophyseal joint on the right (5; 7) and left (6; 8) – Fig. 1, A. The orientation of the facet was considered sagittal at an angle $\geq 50^\circ$. The presence of a facet tropism anomaly was recorded at a difference between the angles α and $\beta \geq 10^\circ$. This value of FT minimized the effect of measurement error on the study result.

When statistical analyzing, the median was determined with a value of the standard deviation, t-test was evaluated by the method of Student. The level of significance was $p < 0.05$. Statistical studies were conducted using SPSS V20.

The study design was approved at a meeting of the Bioethics Commission of the Kharkov National Medical University (protocol No. 7 of January 21, 2021). The study was conducted in accordance with the bioethical standards of the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Scientific and Medical Research and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine. Each study participant provided written informed consent to participate in the study.

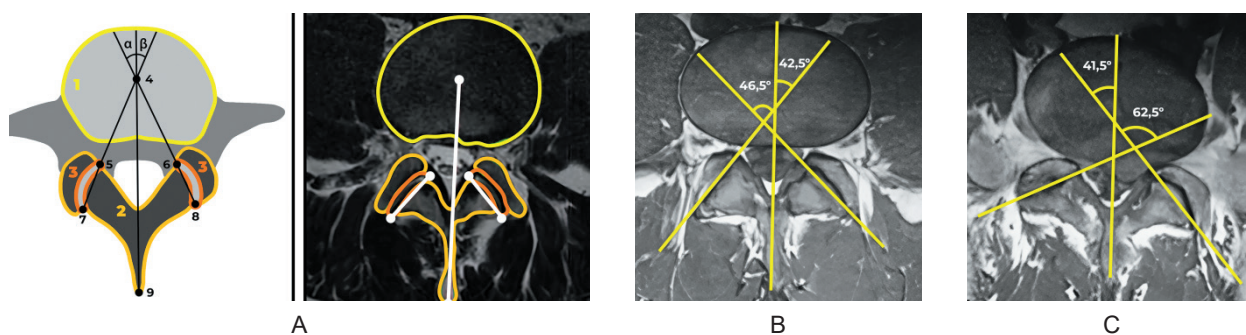


Рис. 1. А: Схема рентгенометрії кута орієнтації фасеток дуговідросткових суглобів на аксіальному скані комп'ютерної томограми: 1 – тіло хребця; 2 – дуга хребця; 3 – верхня фасетка дуговідросткового суглоба; 4 – центр тіла хребця; 4, 5, 7 – відрізок прямої для виміру кута орієнтації лівого дуговідросткового суглоба (ЛвДС); 4, 6, 8 – відрізок прямої для виміру кута орієнтації правого дуговідросткового суглоба (ПрДС); 9 – остистий відросток; α – кут орієнтації ПрДС; β – кут орієнтації ЛвДС; **В** – МРТ L4 хребця: різниця між кутами орієнтації суглобових фасеток правого й лівого дуговідросткових суглобів (4°) в межах норми; **С** – МРТ L5 хребця: тропізм фасеток правого й лівого дуговідросткових суглобів (21°)

Fig. 1. A: Scheme of roentgenometry of the zygoapophyseal joints facet orientation on the axial scan of a computed tomogram: 1 – vertebral body; 2 – vertebral arch; 3 – superior facet of the zygoapophyseal joint; 4 – center of the vertebral body; 4, 5, 7 – a line segment for measuring the orientation angle of the left facet of the zygoapophyseal joint (LFJ); 4, 6, 8 – the line segment for measuring the orientation angle of the right facet of the zygoapophyseal joint (RFJ); 9 – spinous process; α – the RFJ orientation angle; β – the LFJ orientation angle; **B** – MRI of the L4 vertebra: the difference between the orientation angles of the articular facets of the right and left zygoapophyseal joints (4°) is within normal limits; **C** – MRI of the L5 vertebra: tropism of the facets of the right and left zygoapophyseal joints (21°)

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз результатів оцінки рентгеноанатомії нижньопоперекових хребців у досліджуваних групах показав, що у пацієнтів з порушенням рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки порівняно з асимптомними волонтерами достовірно частіше реєструється асиметрія величини правого й лівого поперечних відростків L4 ($p < 0,05$) та L5 хребців ($p < 0,01$) та ротація остистих відростків L3 та L4 хребців (по $p < 0,001$) – таблиця 1, рисунок 2.

RESULTS

The analysis of the results of the X-ray anatomy evaluation of the lower lumbar vertebrae in the studied groups showed that in patients with impaired motor control of the muscles of the lumbopelvic region, compared to asymptomatic volunteers, asymmetry in the size of the right and left transverse processes of the L4 ($p < 0.05$) and L5 ($p < 0.01$) vertebrae, as well as rotation of the spinous processes of the L3 and L4 vertebrae (according to $p < 0.001$) is significantly more often recorded – Table 1, Fig. 2, A, B.

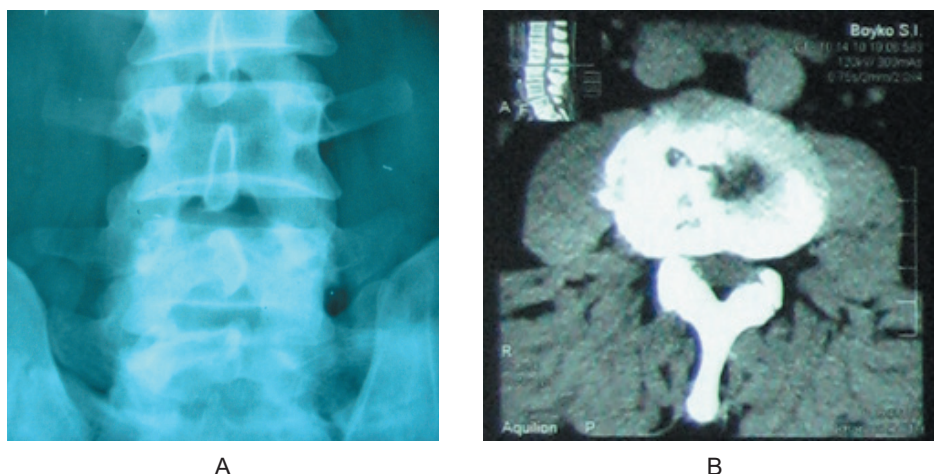


Рис. 2. – А – поперекова спондилограма в передньозадній проекції пацієнта М., 28 років: сакралізація L5 хребця, асиметрія величини правого й лівого поперечних відростків L3 – L5 хребців, ротація остистого відростка L4 хребця; **В** – КТ L4 хребця пацієнта С., 32 роки: асиметрія величини правого й лівого суглобових відростків, дисконгруентність суглобових фасеток правого і лівого дуговідросткових суглобів, ротація остистого відростка

Fig. 2. – A – lumbar spondylogram in the anteroposterior projection of patient M., 28 years old: L5 vertebra sacralization, asymmetry in the size of the right and left transverse processes of the L3 – L5 vertebrae, rotation of the spinous process of the L4 vertebra; **B** – CT of the L4 vertebra of patient S., 32 years old: asymmetry in the size of the right and left articular processes, incongruence of the articular facets of the right and left zygoapophyseal joints, rotation of the spinous process

Таблиця 1. Частота рентгеноанатомічних ознак асиметрії поперекових хребців
Table 1. Frequency of X-ray anatomical signs of lumbar vertebral asymmetry

Ознака / Sign	Волонтери / Volunteers			Пацієнти / Patients		
	L3	L4	L5	L3	L4	L5
Поперекові хребці Lumbar vertebrae						
Асиметрія розміру правого і лівого поперечних відростків Asymmetry of the of the right and left transverse processes size	5; 16,7%	5; 16,7%	7; 23,3%	19; 31,7% *	24; 40,0% *	42; 70,0% **
Ротація остистих відростків Rotation of the spinous processes	-	3; 10,0%	10; 13,3%	36; 60,0% ***	42; 70,0% ***	22; 36,7%
Поперекові сегменти Lumbar segments	L3–L4	L4–L5	L5–S1	L3–L4	L4–L5	L5–S1
Асиметрія розміру суглобових відростків Asymmetry of the articular processes size	7; 23,3%	9; 30,0%	7; 23,3%	49; 81,7% ***	53; 88,3% ***	32; 53,3% *
Дисконгруентність фасеток дуговідросткових суглобів Discongruence of the facet of the zygoapophyseal joints	6; 20,0%	8; 26,7%	7; 23,3%	46; 76,7% ***	53; 88,3% ***	30; 50,0% *
Аномалія тропізму суглобових фасеток Anomaly of articular facet tropism	3; 10,0%	4; 13,3%	5; 16,7%	25; 41,7% ***	27; 45,0% ***	25; 41,7% ***

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

За результатами вивчення рентгеноанатомії дуговідросткових суглобів нижньопоперекового відділу хребта встановлено достовірне превалювання асиметрії розміру суглобових відростків, дисконгруентності та аномалії тропізму фасеток на всіх рівнях у групі пацієнтів зі зміною рухового контролю порівняно з групою волонтерів. Достовірна різниця між вищепереліченими рентгенологічними ознаками найбільше проявилася у сегментах L3–L4 та L4–L5 (по $p < 0,001$ для кожної з ознак на кожному рівні) (див. табл. 1, рис. 2).

Рентгенометричні дослідження кута орієнтації фасеток виявили значну варіативність позиції як правих, так і лівих дуговідросткових суглобів у кожному з нижньопоперекових сегментів у кожній з досліджуваних груп. В той же час середні кути ТФ у групі волонтерів виявилися суттєво меншими на рівні L3–L4 та достовірно меншими у сегментах L4–L5 й L5–S1 (по $p < 0,05$) порівняно з такими у групі пацієнтів зі зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки (табл. 2, рис. 1).

The results of the study of the X-ray anatomy of the zygoapophyseal joints at three lower lumbar levels revealed a reliable prevalence of asymmetry in the size of the articular processes, facet incongruence and facet tropism at all levels in the group of patients with changes in the motor control of the muscles of the lumbopelvic region. Reliable differences between the above-mentioned X-ray signs were most pronounced in the L3–L4 and L4–L5 segments ($p < 0,001$ for each of the signs at each level) – Table 1; Fig. 2, B.

Radiometric studies of the angle facet orientation revealed significant variability in the position of both the right and left zygoapophyseal joints in each of the lower lumbar segments in each of the study groups. At the same time, the average FT angles in the volunteer group were significantly smaller at the L3–L4 level and reliably smaller in the L4–L5 and L5–S1 segments ($p < 0,05$) compared to those in the group of patients with changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region (Table 2).

Таблиця 2. Статистичні показники орієнтації (ОФ) та тропізму фасеток (ТФ) дуговідросткових суглобів у асимптомних волонтерів та пацієнтів зі зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки
Table 2. Statistical indices of facet orientation (FO) and facet tropism (FT) of zygoapophyseal joints in asymptomatic volunteers and patients with changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region

Ознака / Sign	Волонтери / Volunteers	Пацієнти / Patients
	m ± SD (min; max)	
L3–L4		
ОФ прав., град. / FO right, degrees	37,6 ± 9,0 (21; 72)	40,7 ± 7,3 (19; 83)
ОФ лів., град. / FO left, degrees	39,4 ± 9,2 (19; 67)	41,2 ± 8,1 (17; 79)
ТФ, град. / FT, degrees	4,0 ± 0,9 (0; 11)	6,9 ± 1,1 (0; 19)
L4–L5		
ОФ прав., град. / FO right, degrees	41,8 ± 8,8 (17; 75)	45,2 ± 9,2 (11; 84)
ОФ лів., град. / FO left, degrees	42,4 ± 9,8 (15; 82)	42,7 ± 8,9 (13; 80)
ТФ, град. / FT, degrees	4,4 ± 1,0 (0; 11)	7,1 ± 1,2 (2; 21) *
L5–S1		
ОФ прав., град. / FO right, degrees	42,8 ± 9,1 (19; 77)	47,3 ± 10,0 (17; 85)
ОФ лів., град. / FO left, degrees	44,3 ± 8,4 (19; 80)	48,4 ± 9,6 (14; 82)
ТФ, град. / FT, degrees	4,1 ± 1,1 (4; 13)	7,3 ± 1,4 (6; 20) *

Примітка: * – $p < 0,05$.

Note: * – $p < 0,05$.

У групі волонтерів впродовж усіх трьох нижньопоперекових сегментів середня величина кута орієнтації фасеток лівих дуговідросткових суглобів незначно перевищувала аналогічний показник праворуч (див. табл. 2). Така однонаправленість орієнтації суглобових фасеток є біомеханічно сприятливою як з точки зору розподілу навантажень на елементи хребтового сегмента, так і з урахуванням симетричних параметрів активації глибокої мускулатури поперекового відділу хребта.

Інша картина спостерігалася у групі хворих: на рівнях L3–L4 й L5–S1 середня величина ОФ зліва була дещо більшою порівняно з ОФ праворуч. У сегменті L4–L5, навпаки, середня величина кута орієнтації правого дуговідросткового суглоба виявилася вищою за таку ж зліва (див. табл. 2). У такій ситуації, за умов достовірно частішої аномалії тропізму суглобових фасеток, відбувається незначне, однак різнонаправлене зміщення миттєвого центру обертання кожного з нижньопоперекових хребців, що може супроводжуватися збільшенням стресової дії зовнішніх сил, постійних для хребетного стовпа, а також зміною часу активації правих і лівих однойменних глибоких м'язів поперекового відділу хребта.

ОБГОВОРЕННЯ

Досліджень рентгеноанатомії нижньопоперекових хребців у пацієнтів з хронічним поперековим болем та зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки в доступній літературі не виявлено. В той же час достатньо широко представлені публікації, зокрема оглядові, що стосуються синдрому Бертолотті – взаємозв'язку поперекового болю та вродженої гіперплазії одного або обох поперечних відростків L5 хребця з формуванням одно-/двобічних неоартрозів або синостозів з крилами крижів або клубової кістки [16–18]. Зміна біомеханіки люмбосакрального сегмента з обмеженням або втратою рухової функції призводить до компенсаторної гіпермобільності на вищерозташованих поперекових рівнях, прискореного розвитку дегенеративних змін у тканинних нижньопоперекових сегментах, крижово-клубових суглобів з клінічною маніфестацією нестабільності, дегенеративного спондилолістезу, спондилоартрозу, центрального або форамінального стенозу, артрозу крижово-клубових суглобів [19–22]. У випадках формування поперечно-крижових або поперечно-клубових неоартрозів клінічний перебіг може ускладнюватися наявністю радикулопатії, яка потребує консервативного лікування, а в деяких випадках – хірургічного втручання [18, 23, 24]. У разі сакралізації L5 хребця на рівні L5–S1 сегмента достовірно частіше реєструється аномалія тропізму дуговідросткових суглобів ($p < 0,001$) з більш горизонтальною орієнтацією фасеток ($p < 0,05$) [25]. На нашому матеріалі сакралізація L5 хребця спостерігалася у 4 (7%) пацієнтів, у всіх випадках – двобічна з асиметричною величиною поперечних відростків (рис. 2) з клінічною симптоматикою періодичного помірного поперекового болю.

Середні величини кутів орієнтації суглобових фасеток у обох досліджуваних групах незначно зростали у каудальному напрямку. Іншими словами, на нашому матеріалі простежувалась тенденція до сагітальзації

In the volunteer group, the average value of the angle orientation of the facets of the left zygoapophyseal joints in all three lower lumbar segments slightly exceeded the same indicator on the right (Table 2). Such unidirectional orientation of the articular facets is biomechanically favorable both from the point of view of the distribution of loads on the elements of the vertebral segment and taking into account the symmetrical parameters of activation of the deep muscles of the lumbar spine.

Another picture was observed in the group of patients: at the levels L3–L4 and L5–S1, the average value of the FO on the left was slightly greater than that on the right. In the L4–L5 segment, on the contrary, the average value of the angle orientation of the right zygoapophyseal joint was higher than that on the left (Table 2). In such a situation, under conditions of a more reliable anomaly of the facet tropism, there is an insignificant, but multidirectional shift of the instantaneous center of rotation of each of the lower lumbar vertebrae, which can be accompanied by an increase in the stress action of external forces constant for the spinal column, as well as a change in the activation time of the right and left eponymous deep muscles of the lumbar spine.

DISCUSSION

No studies of the X-ray anatomy of the lower lumbar vertebrae in patients with chronic lumbar pain and changes in the motor control of the muscles of the lumbopelvic region were found in the available literature. At the same time, there are quite a wide range of publications, including reviews, concerning Bertolotti syndrome – the relationship between low back pain and congenital hyperplasia of one or both transverse processes of the L5 vertebra with the formation of uni-/bilateral neoarthrosis or synostosis with the wings of the sacrum or ilium [16–18]. Changes in the biomechanics of the lumbosacral segment with limitation or loss of motor function lead to compensatory hypermobility at higher lumbar levels, accelerated developmental of degenerative changes in the tissues of the lower lumbar segments, sacroiliac joints with clinical manifestation of instability, degenerative spondylolisthesis, spondyloarthrosis, central or foraminal stenosis, arthrosis of the sacroiliac joints [19–22]. In cases of transversosacral or transversoiliac neoarthrosis, the clinical course may be complicated by the presence of radiculalgia, which requires conservative treatment, and in some cases, surgical intervention [18, 23, 24]. With sacralization of the L5 vertebra at the level of the L5–S1 segment, an anomaly of the tropism of the zygoapophyseal joints ($p < 0.001$) with a more horizontal orientation of the facets ($p < 0.05$) is significantly more often recorded [25]. In our material, sacralization of the L5 vertebra was observed in 4 (7%) patients, in all cases bilateral with an asymmetrical size of the transverse processes (Fig. 2, A) with clinical symptoms of periodic moderate low back pain.

The average values of the angle orientation of the articular facets in both study groups increased slightly in the caudal direction. In other words, our material showed a tendency toward sagittalization of the zygoapophyseal joints toward the basic lumbosacral spine. Identical results are also reported in the literature [11, 22, 26].

дуговідросткових суглобів у напрямку до базового люмбосакрального відділу хребта. Ідентичні результати наводяться в літературі [11, 22, 26].

Розташування дуговідросткових суглобів у поперековому відділі хребта може варіювати на кожному рівні. Суглобові фасетки орієнтовані на 82–86 ° відносно аксальної площини і на 15–70 ° відносно сагітальної [27]. У сегменті L1–L2 кут між суглобовими поверхнями верхніх суглобових відростків складає 30 °, тоді як на дистальніших рівнях L4–S1 розподіл величин даного кута досягає 30–90 ° [28]. Сагіталізація суглобових фасеток на нижньопоперекових рівнях супроводжується зменшенням жорсткості суміжного міжхребцевого диска до ротаційних навантажень [29–31].

У нормі аномалія тропізму суглобових фасеток зустрічається з частотою 22–48% [32]. Величина порогової клінічно значущої аномалії тропізму фасеток дуговідросткових суглобів поперекового відділу хребта варіює в досить широких межах від 5 ° до 10 ° [11, 33, 34]. Окремі автори ранжують ТФ: 0 ступінь – кут ТФ $\leq 6^\circ$; 1 ступінь – від 7° до 15° ; 2 ступінь $\geq 16^\circ$ [6]. Біомеханічні дослідження з математичним моделюванням на тривимірній нелінійній моделі поперекових сегментів з L2–L3 по L5–S1 показали, що за умов аномалії тропізму зовнішні стресові сили, що діють на міжхребцевий диск, концентруються в ділянці, яка є іпсилатеральною до фасетки з більшою сагітальною орієнтацією [35]. Наслідком такого біомеханічного стану поперекового сегмента є збільшення сили передньозаднього зсуву тіла хребця при його ротації [36].

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з поперековим болем і зміною рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки достовірно частіше реєструється асиметрія величини правого й лівого поперечних відростків L4 ($p < 0,05$) та L5 хребців ($p < 0,01$) та ротація остистих відростків L3 та L4 хребців (по $p < 0,001$) порівняно з асимптомними волонтерами.

Встановлено достовірне превалювання асиметрії розміру суглобових відростків, дисконгруентності та аномалії тропізму фасеток дуговідросткових суглобів у групі пацієнтів порівняно з групою волонтерів, найбільше виражене у сегментах L3–L4 й L4–L5 (по $p < 0,001$ для кожної з ознак на кожному рівні).

Величини середніх кутів ТФ у групі волонтерів виявилися суттєво меншими на рівні L3–L4 та достовірно меншими у сегментах L4–L5 й L5–S1 (по $p < 0,05$) порівняно з такими у групі пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kowlagi N., Kemppainen A., Panfilov E., McSweeney T., Saarakkala S., Nevalainen M., Niinimäki J., Karppinen J., Tiulpin A. Semiautomatic assessment of facet tropism from lumbar spine MRI using deep learning: a Northern Finland Birth Cohort Study. *Spine (Philadelphia, Pa. 1976)*. 2024. Vol. 49, № 9. P. 630–639. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004909>
2. Yang M., Wang N., Xu X., Zhang Y., Xu G., Chang Y., Li Z. Facet joint parameters which may act as risk factors for chronic low back pain. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020. Vol. 15, № 1. P. 185. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01706-6>
3. Cui J.H., Kim Y.C., Lee K., Park G.T., Kim K.T., Kim S.M. Relationship between facet joint tropism and degeneration of facet joints and intervertebral discs based on a histological study. *Journal*

The location of the facet joints in the lumbar spine may vary at each level. The articular facets are oriented at 82–86 ° relative to the axial plane and at 15–70 ° relative to the sagittal plane [27]. In the L1–L2 segment, the angle between the articular surfaces of the superior articular processes is 30 °, while at more distal levels L4–S1, the distribution of this angle reaches 30–90 ° [28]. Sagittalization of the articular facets at the lower lumbar level is accompanied by a decrease in the rigidity of the adjacent intervertebral disc to rotational loads [29–31].

Normally, the anomaly of the facet tropism occurs with a frequency of 22–48% [32]. The value of the threshold clinically significant anomaly of the facet tropism of the lumbar spine varies within a fairly wide range from 5 ° to 10 ° [11, 33, 34]. Some authors rank the FT: grade 0 – TF angle $\leq 6^\circ$; grade 1 – from 7° to 15° ; grade 2 $\geq 16^\circ$ [6].

Biomechanical studies with mathematical modeling on a three-dimensional nonlinear model of the lumbar segments from L2–L3 to L5–S1 have shown that in the case of facet tropism anomaly, external stress forces acting on the intervertebral disc are concentrated in the area that is ipsilateral to the facet with a larger sagittal one [35]. The consequence of such a biomechanical state of the lumbar segment is an increase in the force of anteroposterior displacement of the vertebral body during its rotation [36].

CONCLUSIONS

In patients with low back pain and changes in motor control of the muscles of the lumbopelvic region, asymmetry in the size of the right and left transverse processes of the L4 ($p < 0.05$) and L5 vertebrae ($p < 0.01$) and rotation of the spinous processes of the L3 and L4 vertebrae ($p < 0.05$) are significantly more often recorded compared to asymptomatic volunteers.

A significant prevalence of asymmetry in the size of the articular processes, incongruence and anomaly of the facet tropism of the zygoapophyseal joints was established in the group of patients compared to the group of volunteers, most pronounced in the L3–L4 and L4–L5 segments ($p < 0.001$ for each of the signs).

The values of the average FT angles in the volunteer group were smaller at the L3–L4 level and significantly smaller in the L4–L5 and L5–S1 segments ($p < 0.05$) compared to those in the patients group.

REFERENCES

1. Kowlagi N., Kemppainen A., Panfilov E., McSweeney T., Saarakkala S., Nevalainen M., et al. Semiautomatic assessment of facet tropism from lumbar spine MRI using deep learning: a Northern Finland Birth Cohort Study. *Spine (Philadelphia, Pa. 1976)*. 2024;49(9):630–39. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004909>
2. Yang M., Wang N., Xu X., Zhang Y., Xu G., Chang Y., et al. Facet joint parameters which may act as risk factors for chronic low back pain. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2020;15(1):185. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-020-01706-6>
3. Cui JH, Kim YC, Lee K, Park GT, Kim KT, Kim SM. Relationship between facet joint tropism and degeneration of facet joints and intervertebral discs based on a histological

- of Orthopaedics. 2018. Vol. 16, № 2. P. 123–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.008>
4. Lee J.Y., Lee H.I., Lee S.H., Kim N.H. Mechanical influence of facet tropism in patients with chronic discogenic pain disorder. *Bone & Joint Research*. 2024. Vol. 13, № 9. P. 452–461. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.139.BJR-2023-0363.R1>
5. Araç D., Yüksek M.E., Karatas F., Arslan Karagöz G., Bozkurt H., Sertdemir M., İzci E.K., Kaya B., Keskin F. The association between facet joint tropism and lumbar disc herniation. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2024. Vol. 10, № 4. P. 331–340. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2612-5>
6. Yadav S., Arya R., Dakshinamoorthy R., Jha A.A., Jain S., Kumar I. Facet tropism/inclination and its association with intervertebral disc herniation in the lumbar spine – a radiological evaluation. *Revista Brasileira de Ortopedia (São Paulo)*. 2022. Vol. 57, № 6. P. 941–946. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742338>
7. Han Y., Sun S., Li S., Li Y., Wang J., Wang X. Correlation between lumbar facet joint tropism and lumbar disc herniation. *Research Square*. 2022. Vol. 12. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2332406/v1>
8. Degulmadi D., Dave B., Krishnan A., Patel D. The relationship of facet joint orientation and tropism with lumbar disc herniation and degenerative spondylolisthesis in the lower lumbar spine. *Asian Spine Journal*. 2019. Vol. 13, № 1. P. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0116>
9. Akar E., Toprak F., Oğrenci A. The relationship between bone canal diameter and facet tropism in cases of lumbar spinal stenosis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2022. Vol. 13, № 4. P. 641–646. DOI: <https://doi.org/10.25259/JNRP-2022-7-26>
10. Wang A., Wang T., Zang L., Yuan S., Fan N., Du P., Wu Q. Quantitative radiological characteristics of the facet joints in patients with lumbar foraminal stenosis. *Journal of Pain Research*. 2022. Vol. 15. P. 2363–2371. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S374720>
11. Kapetanakis S., Gkantsinikoudis N. Anatomy of lumbar facet joint: a comprehensive review. *Folia Morphologica (Warszawa)*. 2021. Vol. 80, № 4. P. 799–805. DOI: <https://doi.org/10.5603/FM.a2020.0122>
12. Kim H.J., Chun H.J., Lee H.M., Kang K.T., Lee C.K., Chang B.S., Yeom J.S. The biomechanical influence of the facet joint orientation and the facet tropism in the lumbar spine. *The Spine Journal*. 2013. Vol. 13, № 10. P. 1301–1308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.06.025>
13. Jaumard N.V., Welch W.C., Winkelstein B.A. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2011. Vol. 133, № 7. P. 071010. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.4004493>
14. Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2021. Vol. 20. P. 389–401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01403-7>
15. Gao T., Lai Q., Zhou S., Liu X., Liu Y., Zhan P., et al. Correlation between facet tropism and lumbar degenerative disease: a retrospective analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017. Vol. 18, № 1. P. 483. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1849-x>
16. Acevedo-Gonzalez J.C., Delgado-Caicedo M.G., Lacouture-Silgado I. Bertolotti syndrome: does it really exist? Systematic review. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*. 2025. Vol. 40. P. 102008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2025.102008>
17. Kojo S., Takahashi K., Tsubakino T., Hashimoto K., Aizawa T., Tanaka Y. Lumbar radiculopathy due to Bertolotti's syndrome: alternative method to reveal the "hidden zone". A report of two cases and review of literature. *Journal of Orthopaedic Science*. 2024. Vol. 29. P. 366–369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.02.004>
18. Rakauskas T.R., Gallup S., Mohamed A.A., Nasice J., Westerhaus B. An update on the prevalence and management of Bertolotti's syndrome. *Frontiers in Surgery*. 2024. Vol. 11. P. 1486811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1486811>
19. Bhagchandani C., Murugan C., Jakkepally S., Shetty A.P., Kanna R.M., Rajasekaran S. A whole spine MRI based study of the prevalence, associated disc degeneration and anatomical correlations of lumbosacral transitional vertebra. *Global Spine Journal*. 2024. Vol. 14, № 7. P. 1952–1958. DOI: <https://doi.org/10.1177/21925682231161559>
20. Carneiro V.M., Pongeluppi R.I., Fernandes D.S., Aragon D.C., Bouldosa J. Correlations between facet tropism, joint mobility and degree of displacement in patients with low grade spondylolisthesis. *Turkish Neurosurgery*. 2024. Vol. 34, № 6. P. 1050–1055. DOI: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.40720-22.3>
21. Eksi M.S., Özcan-Eksi E.E., Orhun O., Huet S.E., Turgut V.U., Pamir M.N. Association between facet joint orientation/tropism and lumbar intervertebral disc degeneration. *British Journal of Neurosurgery*. 2024. Vol. 38, № 2. P. 293–300. DOI: <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1864289>
22. Pang H., Chen S., Klyne D.M., Harrich D., Ding W., Yang S., Han F.Y. Low back pain and osteoarthritis pain: a perspective study. *Journal of Orthopaedics*. 2018;16(2):123–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jor.2018.12.008>
4. Lee JY, Lee HI, Lee SH, Kim NH. Mechanical influence of facet tropism in patients with chronic discogenic pain disorder. *Bone & Joint Research*. 2024;13(9):452–61. DOI: <https://doi.org/10.1302/2046-3758.139.BJR-2023-0363.R1>
5. Araç D, Yüksek ME, Karatas F, Arslan Karagöz G, Bozkurt H, Sertdemir M, et al. The association between facet joint tropism and lumbar disc herniation. *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2024;10(4):331–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00586-012-2612-5>
6. Yadav S, Arya R, Dakshinamoorthy R, Jha AA, Jain S, Kumar I. Facet tropism/inclination and its association with intervertebral disc herniation in the lumbar spine – a radiological evaluation. *Revista Brasileira de Ortopedia (São Paulo)*. 2022;57(6):941–6. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742338>
7. Han Y, Sun S, Li S, Li Y, Wang J, Wang X. Correlation between lumbar facet joint tropism and lumbar disc herniation. *Research Square*. 2022;12:1–13. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2332406/v1>
8. Degulmadi D, Dave B, Krishnan A, Patel D. The relationship of facet joint orientation and tropism with lumbar disc herniation and degenerative spondylolisthesis in the lower lumbar spine. *Asian Spine Journal*. 2019;13(1):22–8. DOI: <https://doi.org/10.31616/asj.2018.0116>
9. Akar E, Toprak F, Oğrenci A. The relationship between bone canal diameter and facet tropism in cases of lumbar spinal stenosis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 2022;13(4):641–6. DOI: <https://doi.org/10.25259/JNRP-2022-7-26>
10. Wang A, Wang T, Zang L, Yuan S, Fan N, Du P, et al. Quantitative radiological characteristics of the facet joints in patients with lumbar foraminal stenosis. *Journal of Pain Research*. 2022;15:2363–71. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S374720>
11. Kapetanakis S, Gkantsinikoudis N. Anatomy of lumbar facet joint: a comprehensive review. *Folia Morphologica (Warszawa)*. 2021;80(4):799–805. DOI: <https://doi.org/10.5603/FM.a2020.0122>
12. Kim HJ, Chun HJ, Lee HM, Kang K.T., Lee CK, Chang BS, et al. The biomechanical influence of the facet joint orientation and the facet tropism in the lumbar spine. *The Spine Journal*. 2013;13(10):1301–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.06.025>
13. Jaumard NV, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions. *Journal of Biomechanical Engineering*. 2011;133(7):071010. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.4004493>
14. Mengoni M. Biomechanical modelling of the facet joints: a review of methods and validation processes in finite element analysis. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2021;20:389–401. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10237-020-01403-7>
15. Gao T, Lai Q, Zhou S, Liu X, Liu Y, Zhan P, et al. Correlation between facet tropism and lumbar degenerative disease: a retrospective analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):483. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-017-1849-x>
16. Acevedo-Gonzalez JC, Delgado-Caicedo MG, Lacouture-Silgado I. Bertolotti syndrome: does it really exist? Systematic review. *Interdisciplinary Neurosurgery: Advanced Techniques and Case Management*. 2025;40:102008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.inat.2025.102008>
17. Kojo S, Takahashi K, Tsubakino T, Hashimoto K, Aizawa T, Tanaka Y. Lumbar radiculopathy due to Bertolotti's syndrome: alternative method to reveal the "hidden zone". A report of two cases and review of literature. *Journal of Orthopaedic Science*. 2024;29:366–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.02.004>
18. Rakauskas TR, Gallup S, Mohamed AA, Nasice J, Westerhaus B. An update on the prevalence and management of Bertolotti's syndrome. *Frontiers in Surgery*. 2024;11:1486811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1486811>
19. Bhagchandani C, Murugan C, Jakkepally S, Shetty AP, Kanna RM, Rajasekaran S. A whole spine MRI based study of the prevalence, associated disc degeneration and anatomical correlations of lumbosacral transitional vertebra. *Global Spine Journal*. 2024;14(7):1952–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/21925682231161559>
20. Carneiro VM, Pongeluppi RI, Fernandes DS, Aragon DC, Bouldosa J. Correlations between facet tropism, joint mobility and degree of displacement in patients with low grade spondylolisthesis. *Turkish Neurosurgery*. 2024;34(6):1050–5. DOI: <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.40720-22.3>
21. Eksi MS, Özcan-Eksi EE, Orhun O, Huet SE, Turgut VU, Pamir MN. Association between facet joint orientation/tropism and lumbar intervertebral disc degeneration. *British Journal of Neurosurgery*. 2024;38(2):293–300. DOI: <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1864289>
22. Pang H, Chen S, Klyne DM, Harrich D, Ding W, Yang S, Han FY. Low back pain and osteoarthritis pain: a perspective

- of estrogen. *Bone Research*. 2023. Vol. 11. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00280-x>
23. Desai A., Obiri-Yeboah D., McGrath K., Sheehan J., Loss J., Reith J.D., Steinmetz M.P. Histologic assessment of lumbosacral transitional vertebrae pseudoarticulation as a source of pain in Bertolotti syndrome. *World Neurosurgery*. 2024. Vol. 189. P. e267–e271. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.06.032>
 24. McGrath K.A., Thompson N.R., Fisher E., Kanasz J., Golubovsky J.L., Steinmetz M.P. Quality-of-life and postoperative satisfaction following pseudoarthrectomy in patients with Bertolotti syndrome. *The Spine Journal*. 2022. Vol. 22, № 8. P. 1292–1300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2022.02.010>
 25. Can T.S., Yilmaz B.K., Ozdemir S. Sacralization may be associated with facet orientation and tropism but not degenerative changes of the lumbar vertebrae. *Polish Journal of Radiology*. 2021. Vol. 86. P. e387–e393. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjr.2021.107726>
 26. Garg K., Aggarwal A. Facet tropism in lumbar spine and cervical spine: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*. 2021. Vol. 147. P. 47–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.171>
 27. Alonso F., Kirkpatrick C.M., Jeong W., Fisahn C., Usman S., Rustagi T., et al. Lumbar facet tropism: a comprehensive review. *World Neurosurgery*. 2017. Vol. 102. P. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.114>
 28. Zheng Z., Wang Y., Wang T., Wu Y., Li Y. A systematic review and meta-analysis of the facet joint orientation and its effect on the lumbar. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022. Vol. 2022. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2486745>
 29. Cornaz F., Widmer J., Farshad-Amacker N.A., Spirig J.M., Snedeker J.G., Farshad M. Biomechanical contributions of spinal structures with different degrees of disc degeneration. *Spine (Philadelphia, Pa. 1976)*. 2021. Vol. 46, № 16. P. E869–E877. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003883>
 30. Park J.S., Goh T.S., Lee J.S., Lee S. Impact of asymmetric L4–L5 facet joint degeneration on lumbar spine biomechanics using a finite element approach. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15. P. 12613. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97021-3>
 31. Song Y., Wen W.-Q., Xu J., Zhang Z.-P., Han Y., Li K.-P., Wang X.-D., Xu H.-X., Liu J., Miao J. Kinematic characteristics and biomechanical changes of lower lumbar facet joints under different loads. *Orthopaedic Surgery*. 2021. Vol. 13. P. 1047–1054. DOI: <https://doi.org/10.1111/os.12894>
 32. Mohanty S.P., Pai Kanhangad M., Kamath S., Kamath A. Morphometric study of the orientation of lumbar zygapophyseal joints in a South Indian population. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017. Vol. 25, № 3. P. 2309499017739483. DOI: <https://doi.org/10.1177/2309499017739483>
 33. Naeem K., Nathani K.R., Barakzai M.D., Khan S.A., Rai H.H., Mubarak F., Enam S.A. Modifications in lumbar facet joint are associated with spondylolisthesis in the degenerative spine diseases: a comparative analysis. *Acta Neurochirurgica*. 2021. Vol. 163, № 3. P. 863–871. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04657-3>
 34. Aaen J., Austevoll I.M., Hellum C., Storheim K., Myklebust T.A., Banitalebi H., Anvar M., Brox J.I., Weber S. Clinical and MRI findings in lumbar spinal stenosis: baseline data from the NORDSTEN study. *European Spine Journal*. 2022. Vol. 31. P. 1391–1398.
 35. Ke S., He X., Yang M., Wang S., Song X., Li Z. The biomechanical influence of facet joint parameters on corresponding segment in the lumbar spine: a new visualization method. *The Spine Journal*. 2021. Vol. 21, № 12. P. 2112–2121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.05.024>
 36. Ma Y., Huang P., Tu Z., Yao Z., Wang Z., Luo Z., Hu X. Associations between facet tropism and vertebral rotation in patients with degenerative lumbar disease. *European Journal of Medical Research*. 2021. Vol. 26, № 1. P. 149. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00622-7>
 - a perspective of estrogen. *Bone Research*. 2023;11:42. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-023-00280-x>
 23. Desai A, Obiri-Yeboah D, McGrath K, Sheehan J, Loss J, Reith JD, Steinmetz MP. Histologic assessment of lumbosacral transitional vertebrae pseudoarticulation as a source of pain in Bertolotti syndrome. *World Neurosurgery*. 2024;189:e267–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.06.032>
 24. McGrath KA, Thompson NR, Fisher E, Kanasz J, Golubovsky JL, Steinmetz MP. Quality-of-life and postoperative satisfaction following pseudoarthrectomy in patients with Bertolotti syndrome. *The Spine Journal*. 2022;22(8):1292–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2022.02.010>
 25. Can TS, Yilmaz BK, Ozdemir S. Sacralization may be associated with facet orientation and tropism but not degenerative changes of the lumbar vertebrae. *Polish Journal of Radiology*. 2021;86:e387–93. DOI: <https://doi.org/10.5114/pjr.2021.107726>
 26. Garg K, Aggarwal A. Facet tropism in lumbar spine and cervical spine: a systematic review and meta-analysis. *World Neurosurgery*. 2021;147:47–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.11.171>
 27. Alonso F, Kirkpatrick CM, Jeong W, Fisahn C, Usman S, Rustagi T, et al. Lumbar facet tropism: a comprehensive review. *World Neurosurgery*. 2017;102:91–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.02.114>
 28. Zheng Z, Wang Y, Wang T, Wu Y, Li Y. A systematic review and meta-analysis of the facet joint orientation and its effect on the lumbar. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/2486745>
 29. Cornaz F, Widmer J, Farshad-Amacker NA, Spirig JM, Snedeker JG, Farshad M. Biomechanical contributions of spinal structures with different degrees of disc degeneration. *Spine (Philadelphia, Pa. 1976)*. 2021;46(16):E869–77. DOI: <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003883>
 30. Park JS, Goh TS, Lee JS, Lee S. Impact of asymmetric L4–L5 facet joint degeneration on lumbar spine biomechanics using a finite element approach. *Scientific Reports*. 2025;15:12613. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-97021-3>
 31. Song Y, Wen WQ, Xu J, Zhang ZP, Han Y, Li KP, Wang XD, Xu HX, Liu J, Miao J. Kinematic characteristics and biomechanical changes of lower lumbar facet joints under different loads. *Orthopaedic Surgery*. 2021;13:1047–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/os.12894>
 32. Mohanty SP, Pai Kanhangad M, Kamath S, Kamath A. Morphometric study of the orientation of lumbar zygapophyseal joints in a South Indian population. *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2017;25(3):2309499017739483. DOI: <https://doi.org/10.1177/2309499017739483>
 33. Naeem K, Nathani KR, Barakzai MD, Khan SA, Rai HH, Mubarak F, Enam SA. Modifications in lumbar facet joint are associated with spondylolisthesis in the degenerative spine diseases: a comparative analysis. *Acta Neurochirurgica*. 2021;163(3):863–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04657-3>
 34. Aaen J, Austevoll IM, Hellum C, Storheim K, Myklebust TA, Banitalebi H, Anvar M, Brox JI, Weber S. Clinical and MRI findings in lumbar spinal stenosis: baseline data from the NORDSTEN study. *European Spine Journal*. 2022;31:1391–8.
 35. Ke S, He X, Yang M, Wang S, Song X, Li Z. The biomechanical influence of facet joint parameters on corresponding segment in the lumbar spine: a new visualization method. *The Spine Journal*. 2021;21(12):2112–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.05.024>
 36. Ma Y, Huang P, Tu Z, Yao Z, Wang Z, Luo Z, Hu X. Associations between facet tropism and vertebral rotation in patients with degenerative lumbar disease. *European Journal of Medical Research*. 2021;26(1):149. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00622-7>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком подальших досліджень представляється порівняльна оцінка функціонального стану паравертебральних м'язів у асимптомних волонтерів та пацієнтів з остеохондрозом поперекового відділу хребта з помірним больовим синдромом та порушеннями рухового контролю м'язів попереково-тазової ділянки.

Prospects for further research

A promising direction for further research is comparative assessment of the functional state of paravertebral muscles in asymptomatic volunteers and patients with osteochondrosis of the lumbar spine with moderate pain syndrome and impaired motor control of the muscles of the lumbopelvic region.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or sponsored studies.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика остеопорозу при інфекційних запальних захворюваннях опорно-рухового апарату», номер державної реєстрації: 01200U102453, термін виконання: 2021–2024 рр., керівник – завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Г.Г. Голка.

Funding information

Financing from State Budget expenditures. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Diagnosis of osteoporosis in infectious inflammatory diseases of the musculoskeletal system», state registration number: 01200U102453, implementation period: 2021–2024, supervisor – Head of the Department, Doctor of Medical Sciences, Professor H.H. Holka.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Колесніченко Віра Анатоліївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

моб.: +38 (066) 141-89-91

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підбір літературних джерел за темою роботи, остаточне затвердження статті.

Голка Григорій Григорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: gr.golka@ukr.net

моб.: +38 (050) 400-95-76

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Гресько Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, лікар ортопед-травматолог Приватного підприємства «Мережа медичних центрів «Родина»; вул. Володимира Великого, буд. 34, м. Львів, Україна, 70053;

e-mail: gresko.i.v@gmail.com

моб.: +38 (097) 935-87-04

Внесок автора: аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Фадєєв Олег Геннадійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: oh.fadieiev@knu.edu.ua

моб.: +38 (096) 926-42-49

Внесок автора: проведення рентгенологічних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kolesnichenko Vira Anatoliivna – Doctor of Medical Sciences, Senior scientific specialist in medicine, professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vira.a.kolesnichenko@karazin.ua

tel.: +38 (066) 141-89-91

Author's contribution: concept and design of the study, analysis and interpretation of data, selection of literary sources on the topic of the work, final approval of the article.

Holka Hrigorii Hrigorovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: gr.golka@ukr.net

tel.: +38 (050) 400-95-76

Author's contribution: data analysis and interpretation, formulation of conclusions, editing of the article, final approval of the article.

Hresko Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, orthopedic trauma surgeon of the Private Enterprise «Rodyna Medical Centers Network»; 34 Volodymyra Velykoho Str., Lviv, Ukraine, 70053;

e-mail: gresko.i.v@gmail.com

tel.: +38 (097) 935-87-04

Author's contribution: analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Fadieiev Oleh Hennadiiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: oh.fadieiev@knu.edu.ua

tel.: +38 (096) 926-42-49

Author's contribution: conducting radiographic studies, analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Олійник Антон Олександрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ao.oliinyk@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 061-43-53

Внесок автора: проведення рентгенологічних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті.

Введенський Борис Петрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ortopeddkb@gmail.com
моб.: +38 (067) 570-79-39

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, проведення рентгенометричних досліджень.

Введенський Дмитро Борисович – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: vvedenskyd@ukr.net
моб.: +38 (063) 875-44-09

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, проведення рентгенометричних досліджень.

Oliinyk Anton Oleksandrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ao.oliinyk@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 061-43-53

Author's contribution: conducting radiographic studies, analyzing the obtained data and their statistical processing, writing the text of the article.

Vvedensky Boris Petrovich – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ortopeddkb@gmail.com
tel.: +38 (067) 570-79-39

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, collection of data, conducting radiometric studies.

Vvedensky Dmitro Borisovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: vvedenskyd@ukr.net
tel.: +38 (063) 875-44-09

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, collection of data, conducting radiometric studies.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
23.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
17.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-04>

УДК: 616.127 - 616.12-008.46 - 616.379 - 616.398 - 616.151.994



OPEN ACCESS

Значення сироваткового катестатину в порушеннях обміну ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність в залежності від супутньої метаболічної патології

Боровик К.М., <https://orcid.org/0000-0003-2155-4865>, e-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

Кравчун П.Г., <https://orcid.org/0000-0002-8285-6763>, e-mail: pg.kravchun@knmu.edu.ua

Кадикова О.І., <https://orcid.org/0000-0002-0108-0597>, e-mail: oi.kadykova@knmu.edu.ua

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The role of serum catestatin in lipid metabolism disorders in patients with coronary artery disease and chronic heart failure depending on concomitant metabolic pathology

Borovyk K.M., <https://orcid.org/0000-0003-2155-4865>, e-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

Kravchun P.H., <https://orcid.org/0000-0002-8285-6763>, e-mail: pg.kravchun@knmu.edu.ua

Kadykova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-0108-0597>, e-mail: oi.kadykova@knmu.edu.ua

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, ліпідний обмін, катестатин.

Для кореспонденції:

Боровик Катерина Миколаївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

© Боровик К.М., Кравчун П.Г.,
Кадикова О.І., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Проблема порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю, особливо на тлі супутніх цукрового діабету 2-го типу та ожиріння, є вкрай актуальною з огляду на їх високу поширеність, значний внесок у серцево-судинну захворюваність та смертність, а також складність корекції. Дослідження ролі катестатину в цій складній клінічній ситуації відкриває нові перспективи для розуміння патогенезу дисліпідемії та розробки потенційних терапевтичних стратегій.

Мета роботи – оцінити рівень показників ліпідного обміну, сироваткового катестатину та встановити кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність в залежності від супутньої метаболічної патології, такої як цукровий діабет 2-го типу та ожиріння.

Матеріали та методи. У дослідженні взяли участь 225 хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі ішемічної хвороби серця. Пацієнти були розподілені на чотири групи: група 1 – хронічна серцева недостатність на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (n=75), група 2 – хронічна серцева недостатність на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім цукровим діабетом 2-го типу (n=50), група 3 – хронічна серцева недостатність на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім ожирінням (n=50), група 4 – хронічна серцева недостатність ішемічного генезу без метаболічних порушень (n=50). Визначали рівень катестатину, загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та коефіцієнт атерогенності.

Результати. У пацієнтів 1-ї групи спостерігалось значне збільшення загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, коефіцієнта атерогенності та зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності, порівняно з іншими групами (p < 0,05). Рівень катестатину був найнижчим у 1-й групі та значно відрізнявся від інших груп (p < 0,05). Виявлено значущі кореляційні зв'язки між рівнем катестатину та показниками ліпідного обміну: негативні кореляції з рівнем тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності, коефіцієнтом атерогенності та позитивна кореляція з рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Висновки. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю на тлі ішемічної хвороби серця, ускладнених цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням, спостерігаються найвиразніші порушення ліпідного профілю та значне зниження рівня катестатину. Отримані дані свідчать про важливу роль катестатину в регуляції ліпідного обміну та підкреслюють необхідність комплексного підходу до лікування цієї категорії пацієнтів.

Для цитування:

Боровик К.М., Кравчун П.Г., Кадикова О.І. Значення сироваткового катестатину в порушеннях обміну ліпідів у хворих на ішемічну хворобу серця та хронічну серцеву недостатність в залежності від супутньої метаболічної патології. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-04>

Keywords:

coronary artery disease, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, obesity, lipid metabolism, catestatin.

For correspondence:

Borovyk Kateryna Mykolaivna
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Internal Medicine №2, Clinical
Immunology and Allergology named after
Academician L.T. Malaya;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

© Borovyk K.M., Kravchun P.H.,
Kadykova O.I., 2025

ABSTRACT

Background. The problem of lipid metabolism disorders in patients with coronary artery disease and chronic heart failure, especially with concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity, is highly relevant due to their high prevalence, significant contribution to cardiovascular morbidity and mortality, and the complexity of correction. Researching the role of catestatin in this complex clinical scenario opens new perspectives for understanding the pathogenesis of dyslipidemia and developing potential therapeutic strategies.

Purpose – to evaluate the levels of lipid metabolism parameters, serum catestatin, and to establish correlations between the studied parameters in patients with coronary artery disease and chronic heart failure depending on concomitant metabolic pathologies such as type 2 diabetes mellitus and obesity.

Materials and Methods. The study included 225 patients with chronic heart failure and coronary artery disease. Patients were divided into four groups: Group 1 – chronic heart failure with coronary artery disease, concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity (n=75), Group 2 – chronic heart failure with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus (n=50), Group 3 – chronic heart failure with coronary artery disease and concomitant obesity (n=50), Group 4 – chronic heart failure of ischemic origin without metabolic disorders (n=50). The levels of catestatin, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol and the atherogenic coefficient were determined.

Results. Patients in Group 1 showed a significant increase in total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, the atherogenic coefficient and a decrease in high-density lipoprotein cholesterol compared to other groups ($p < 0.05$). Catestatin levels were the lowest in Group 1 and significantly different from other groups ($p < 0.05$). Significant correlations were found between catestatin levels and lipid metabolism parameters: negative correlations with triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol, the atherogenic coefficient and a positive correlation with high-density lipoprotein cholesterol levels.

Conclusions. Patients with chronic heart failure and coronary artery disease complicated by type 2 diabetes mellitus and obesity exhibit the most pronounced lipid profile disorders and a significant decrease in catestatin levels. The data obtained indicate an important role of catestatin in the regulation of lipid metabolism and emphasize the need for a comprehensive approach to the treatment of this category of patients.

For citation:

Borovyk KM, Kravchun PH, Kadykova OI. The role of serum catestatin in lipid metabolism disorders in patients with coronary artery disease and chronic heart failure depending on concomitant metabolic pathology. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025; 3(54):353–364. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-04>

ВСТУП

Катестатин є багатofункціональним пептидом, що проявляє широкий спектр біологічних ефектів, включаючи протизапальні, антиоксидантні та регуляторні впливи на метаболічні процеси. Його роль у контексті серцево-судинних захворювань, особливо ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічної серцевої недостатності (ХСН), ускладнених метаболічними порушеннями, є предметом активних досліджень [1].

На молекулярному рівні катестатин взаємодіє з різними рецепторами та сигнальними шляхами, впливаючи на ключові процеси, такі як запалення, ендотеліальна дисфункція та метаболізм ліпідів [2]. Достеменно відомо, що катестатин інгібує активацію макрофагів і дендритних клітин, а це призводить до зниження продукції прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини- α .

INTRODUCTION

Catestatin is a multifunctional peptide with a wide range of biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant and regulatory effects on metabolic processes. Its role in the context of cardiovascular diseases, especially coronary artery disease (CAD) and chronic heart failure (CHF) complicated by metabolic disorders, is the subject of active research [1].

At the molecular level, catestatin interacts with various receptors and signalling pathways, affecting key processes such as inflammation, endothelial dysfunction and lipid metabolism [2]. It is well known that catestatin inhibits the activation of macrophages and dendritic cells, which leads to a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . These cytokines, in turn, play an important role in the regulation of lipid metabolism [3].

Ці цитокіни, у свою чергу, відіграють важливу роль у регуляції ліпідного обміну [3].

Патофізіологічні механізми, що пов'язують ІХС, ХСН, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу та ожиріння з порушеннями ліпідного обміну, є складними та багатограничними. Прозапальні цитокіни, вивільнені внаслідок запальних процесів, характерних для цих станів, здатні впливати на експресію ліпопротеїнази, ключового ферменту в метаболізмі тригліцеридів (ТГ), знижуючи її активність та призводячи до гіпертригліцеридемії [4]. Крім того, вони можуть модулювати рецептори холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на гепатоцитах, зменшуючи їх захоплення з кровотоку та сприяючи накопиченню ХС ЛПНЩ у крові. Запалення також стимулює продукцію атерогенних модифікованих форм ЛПНЩ, які відіграють вирішальну роль у розвитку атеросклерозу [5]. Інсулінорезистентність, що є характерною рисою ЦД 2-го типу та ожиріння, також тісно пов'язана з дисліпідемією, сприяючи підвищенню рівня ТГ, ХС ЛПНЩ та зниженню рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [6].

З іншого боку, катестатин, пригнічуючи вироблення прозапальних медіаторів, потенційно може опосередковано сприяти поліпшенню ліпідного профілю. Зменшення запальної сигналізації може призвести до відновлення нормальної функції ліпопротеїнази та рецепторів ХС ЛПНЩ, а також знизити утворення проатерогенних ліпідних частинок. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють різноманітні ефекти катестатину на ліпідний обмін, включаючи вплив на експресію генів, що беруть участь у ліпогенезі та ліполізі, а також на функцію клітин печінки та адипоцитів [7].

Однак, незважаючи на наявні дані, механізми, за допомогою яких катестатин безпосередньо впливає на метаболізм ліпідів у контексті ІХС та ХСН, особливо за наявності супутньої метаболічної патології, залишаються недостатньо вивченими.

Гіпотезою даного дослідження є те, що рівень катестатину у пацієнтів з ХСН на тлі ІХС змінюється залежно від наявності та комбінації супутніх метаболічних порушень, таких як ЦД 2-го типу та ожиріння, і ці зміни корелюють з показниками ліпідного обміну.

Мета роботи – оцінити рівень показників ліпідного обміну, сироваткового катестатину та встановити кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами у хворих з ішемічною хворобою серця та хронічною серцевою недостатністю в залежності від супутньої метаболічної патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з дизайном дослідження, 225 хворих, що перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 27» Харківської міської ради, були розподілені на групи залежно від виявлених метаболічних порушень. До групи 1 залучили пацієнтів із ХСН на тлі ІХС, ЦД 2-го типу й ожиріння (n=75). Другу групу склали хворі з ХСН, ІХС і супутнім ЦД 2-го типу (n=50), третю – із супутнім ожирінням (n=50). Групу порівняння (четверту) сформовано з хворих, які мали ознаки ХСН ішемічного генезу без метаболічних порушень (n=50). Групи обстежених зіставлялися за віком і статтю.

The pathophysiological mechanisms linking CAD, CHF, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obesity to lipid metabolism disorders are complex and multifaceted. Proinflammatory cytokines released as a result of inflammatory processes characteristic of these conditions can affect the expression of lipoprotein lipase, a key enzyme in triglyceride (TG) metabolism, reducing its activity and leading to hypertriglyceridemia [4]. In addition, they can modulate low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) receptors on hepatocytes, reducing their uptake from the bloodstream and promoting LDL-C accumulation in the blood. Inflammation also stimulates the production of atherogenic modified forms of LDL-C, which play a crucial role in the development of atherosclerosis [5]. Insulin resistance, which is a characteristic feature of type 2 diabetes and obesity, is also closely associated with dyslipidaemia, contributing to elevated TG, LDL-C and lower high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels [6].

On the other hand, by inhibiting the production of pro-inflammatory mediators, catestatin can potentially contribute to an improvement in lipid profile indirectly. Reducing inflammatory signalling can lead to the restoration of normal lipoprotein lipase and LDL-C receptor function, as well as reduce the formation of proatherogenic lipid particles. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated various effects of catestatin on lipid metabolism, including the influence on the expression of genes involved in lipogenesis and lipolysis, as well as on the function of liver cells and adipocytes [7].

However, despite the available data, the mechanisms by which catestatin directly affects lipid metabolism in the context of CAD and CHF, especially in the presence of concomitant metabolic pathology, remain poorly understood.

The hypothesis of the present study is that the level of catestatin in patients with CHF in the setting of CAD varies depending on the presence and combination of concomitant metabolic disorders, such as type 2 diabetes and obesity, and these changes correlate with lipid metabolism.

Objective – to evaluate the level of lipid metabolism, serum catestatin and to establish correlations between the studied parameters in patients with coronary heart disease and chronic heart failure depending on the concomitant metabolic pathology.

MATERIALS AND METHODS

According to the study design, 225 patients treated in the cardiology department of the Municipal Clinical Hospital No. 27 in Kharkiv were divided into groups depending on the metabolic disorders detected. Group 1 included patients with CHF on the background of coronary heart disease, type 2 diabetes and obesity (n=75). The second group consisted of patients with CHF, CAD and concomitant type 2 diabetes mellitus (n=50), and the third group – with concomitant obesity (n=50). The comparison group (fourth) was formed of patients with signs of CHF of ischaemic origin without metabolic disorders (n=50). The groups of patients were comparable in terms of age and sex.

Обґрунтування вибору груп пацієнтів. Вибір саме таких груп пацієнтів (ХСН на тлі ІХС з/без ЦД 2-го типу та/або ожиріння) зумовлений високою поширеністю цих коморбідних станів у клінічній практиці та їх значним впливом на прогноз і якість життя пацієнтів. Поєднання ХСН та ІХС з ЦД 2-го типу та ожирінням є особливо несприятливим, оскільки ці стани мають синергичний негативний вплив на серцево-судинну систему та ліпідний обмін. Вивчення ролі катестатину в цій складній клінічній ситуації має важливе значення для розуміння патогенезу дисліпідемії та розробки нових терапевтичних стратегій. Група пацієнтів з ХСН та ІХС без метаболічних порушень була обрана як група порівняння, щоб оцінити вплив саме метаболічних факторів на рівень катестатину та ліпідний профіль.

Для визначення рівня катестатину (нг/мл) застосовувався імуноферментний метод з використанням набору реагентів CUSABIO Human Catestatin-1 ELISA Kit згідно з інструкцією, що додається до набору, на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія). Дослідження проводились у біохімічному відділі центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України. Біохімічне дослідження включало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) й холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), що проводили пероксидазним методом з використанням набору реактивів «Cholesterol Liquicolor» фірми «Human» (Німеччина) у сироватці крові, стабілізованого гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом з використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (Німеччина). Проводили розрахунок коефіцієнта атерогенності (КА) за формулою Клімова А.М.:

$$КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ;$$

рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) = $TG / 2,2 \times 0,45$, (ммоль/л);

рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) = $ЗХС - (ХС ЛПДНЩ + ХС ЛПВЩ)$, (ммоль/л).

У дослідженні визначали антропометричні показники об'єму талії (ОТ) і стегна (ОС), індексу маси тіла (ІМТ) (індекс Кетле) – $маса \times кг / зріст^2$ в $м^2$, для діагностики абдомінального ожиріння.

Критеріями виключення були: гострі та хронічні інфекційні захворювання, вперше встановлений діагноз ЦД 2-го типу, автоімунні хвороби та дифузні захворювання сполучної тканини, загострення хронічних запальних процесів чи наявність гострих запальних захворювань, хвороби гіпоталамуса та гіпофіза, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій, патологія клапанного апарату серця, наявність хронічного обструктивного захворювання легень, цироз печінки, анемія середнього та тяжкого ступеня, наявність гострого інсульту, гострої ліво- чи правошлункової недостатності; онкологічні захворювання, наркоманія, алкоголізм, супутні психічні хвороби, судинна деменція або інші мнестичні розлади, нездатність зрозуміти зміст інформованої згоди, відмова від участі в дослідженні з будь-яких причин, у тому числі економічних.

Результати дослідження зазнали статистичної обробки з використанням методів параметричного аналізу. Накопичення, коригування, систематизація вихідної інформації та візуалізація отриманих результатів

Rationale for the selection of patient groups. The choice of these groups of patients (CHF in the setting of coronary artery disease with/without T2DM and/or obesity) was due to the high prevalence of these comorbidities in clinical practice and their significant impact on the prognosis and quality of life of patients. The combination of CHF and CAD with T2DM and obesity is particularly unfavourable, as these conditions have a synergistic negative impact on the cardiovascular system and lipid metabolism. Studying the role of catestatin in this complex clinical situation is important for understanding the pathogenesis of dyslipidaemia and developing new therapeutic strategies. A group of patients with CHF and CAD without metabolic disorders was selected as a comparison group to assess the impact of metabolic factors on catestatin levels and lipid profile.

To determine the level of catestatin (ng/ml), an enzyme-linked immunosorbent assay was used using the CUSABIO Human Catestatin-1 ELISA Kit according to the instructions included with the kit on a Labline-90 enzyme-linked immunosorbent assay (Austria). The study was conducted at the Biochemical Department of the Central Research Laboratory of Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. The biochemical study included the determination of total cholesterol (TC) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, which were performed by the peroxidase method using a set of reagents «Cholesterol Liquicolor» by Human (Germany) in heparin-stabilised blood serum. The level of triglycerides (TG) was determined by the enzymatic colourimetric method using the reagent kit «Triglycerides GPO» from Human (Germany). The atherogenicity coefficient (AC) was calculated by the formula of Klimov AM.

Atherogenicity coefficient (AC) = $(VLDL - HDL-C) / HDL-C$;

very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) = $TG / 2,2 \times 0,45$, (mmol/L);

low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) = $VLDL-C - (VLDL-C + HDL-C)$, (mmol/L).

The study determined the anthropometric parameters of waist and hip circumference (WC) and body mass index (BMI) (Kettle index) – $weight \times kg / height^2$ in $м^2$ for the diagnosis of abdominal obesity.

The study results were statistically processed using parametric analysis methods. Accumulation, correction, systematisation of the initial information and visualisation of the results were carried out in Microsoft Office Excel 2010 spreadsheets. The description and comparison of quantitative indicators was performed taking into account the distribution, the conformity of which was normally assessed using the Kolmogorov-Smirnov criterion.

When confirming the normality of the distribution, the data were described using the arithmetic mean (M) and the error of the mean (m). Fisher's F test was used to assess the differences in the studied indicators. Spearman's correlation coefficient (r) was used to assess the degree of correlation between samples. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was 0.05.

Exclusion criteria were: acute and chronic infectious diseases, newly diagnosed T2DM, autoimmune diseases and diffuse connective tissue diseases, exacerbation of chronic inflammatory processes or the presence of acute inflammatory diseases, hypothalamic and pituitary

проводилися в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2010. Опис та порівняння кількісних показників виконували з урахуванням розподілу, відповідність якого нормально оцінювалася за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова.

При підтвердженні нормальності розподілу дані описували за допомогою середньої арифметичної (M) та похибки середнього (m). Для оцінки різниць показників, що вивчаються, використано критерій F Фішера. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції Спірмена (r). Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Дослідження схвалені комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 2 від 03 лютого 2020 року) та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

diseases, thyroid disease, symptomatic hypertension, heart valve disease, chronic obstructive pulmonary disease, liver cirrhosis, moderate to severe anaemia, acute stroke, acute left or right ventricular failure; cancer, drug addiction, alcoholism, concomitant mental illness, vascular dementia or other mnemonic disorders, inability to understand the content of the informed consent, refusal to participate in the study for any reason, including economic reasons.

The studies were approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Kharkiv National Medical University (Protocol No. 2 dated February 3, 2020) and were conducted in accordance with the written consent of the participants and in accordance with the principles of bioethics set out in the Helsinki Declaration for Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO).

РЕЗУЛЬТАТИ

При аналізі показників ліпідного обміну простежувалось достовірне збільшення ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА, а також зниження ХС ЛПВЩ у хворих, що мали ХСН на тлі ІХС з поєднаним перебігом ЦД 2-го типу та ожиріння, порівняно з хворими на ІХС та ожиріння, ІХС без супутньої метаболічної патології та з особами з групи контролю ($p < 0,05$). Дані наведені в таблиці 1.

RESULTS

In the analysis of lipid metabolism parameters, a significant increase in TC, TG, LDL-C, VLDL-C, and CA, as well as a decrease in HDL-C in patients with CHF against the background of CAD with concomitant T2DM and obesity was observed compared with patients with CAD and obesity, CAD without concomitant metabolic pathology and with control subjects ($p < 0.05$). The data are presented in Table 1.

Таблиця 1. Аналіз показників ліпідного обміну та рівнів сироваткового катестатину у хворих досліджуваних груп
Table 1 Analysis of lipid metabolism and serum catestatin levels in patients of the study groups

Показник, одиниці вимірювання Indicator, measurement units	Хворі з ХСН Patients with CHF			
	ІХС+ЦД 2-го типу + ожиріння CAD + T2DM + obesity (n=75)	ІХС + ЦД 2-го типу CAD + T2DM (n=50)	ІХС + ожиріння CAD + obesity (n=50)	ІХС без метаболічної патології CAD without metabolic pathology (n=50)
ЗХС, ммоль/л TC, mmol/l	6,41±0,08	5,38±0,07	5,42±0,11	5,29±0,09
		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} > 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	2,84±0,07	1,81±0,08	1,91±0,09	1,44±0,05
		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1,15±0,03	1,77±0,04	1,74±0,03	2,47±0,07
		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-C, mmol/l	4,68±0,05	2,74±0,04	2,94±0,06	2,35±0,04
		$p_{1-2} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$p_{1-4} < 0,05$

Продовження табл. 1

Показник, одиниці вимірювання Indicator, measurement units	Хворі з ХСН Patients with CHF			
	ІХС+ЦД 2-го типу + ожиріння CAD + T2DM + obesity (n=75)	ІХС + ЦД 2-го типу CAD + T2DM (n=50)	ІХС + ожиріння CAD + obesity (n=50)	ІХС без метаболічної патології CAD without metabolic pathology (n=50)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л VLDL-C, mmol/l	0,58±0,05	0,37±0,04	0,39±0,03	0,30±0,04
		$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$	$p_{1-4}<0,05$
КА АС	4,57±0,04	2,04±0,05	2,15±0,07	1,14±0,06
		$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$	$p_{1-4}<0,05$
Катестатин, нг/мл Catestatin, ng/ml	1,54±0,21	4,83±0,19	4,93±0,20	6,91±0,17
		$p_{1-2}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,05$	$p_{1-3}<0,05$ $p_{3-4}<0,05$	$p_{1-4}<0,05$

Слід зазначити, що жоден параметр ліпідограми не проявив достовірних змін між хворими на ІХС з супутнім ЦД та пацієнтами з ІХС та ожирінням ($p>0,05$). Подібні результати можуть бути пояснені спільними механізмами ІР як у хворих з ожирінням, так і з ЦД 2-го типу, яка є ключовим механізмом дисліпідемії. Також значний вплив має системне запалення, яке впливає на метаболізм ліпідів і сприяє прогресуванню атеросклерозу [8].

Найвищі концентрації ЗХС спостерігалися у групі пацієнтів з ХСН, ІХС, цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (група 1), що свідчить про значні порушення ліпідного обміну при поєднанні цих патологій. Рівень ЗХС у цій групі був на 21,2% вищим, ніж у групі з ХСН та ІХС без метаболічної патології (група 4), що підкреслює вплив метаболічних порушень на підвищення ЗХС. У групах з ХСН, ІХС та ЦД 2-го типу (група 2) та з ХСН, ІХС та ожирінням (група 3) рівні ЗХС були помірно підвищені (на 1,7% та 2,5% відповідно) порівняно з групою 4, але значно нижчі, ніж у групі 1. Це вказує на те, що як ЦД 2-го типу, так і ожиріння окремо, сприяють підвищенню ЗХС, але їх поєднання має синергічний ефект.

Аналогічно до ЗХС, найвища концентрація ТГ була виявлена у групі 1, що свідчить про виражену гіпертригліцеридемію у пацієнтів з поєднаною метаболічною патологією. Рівень ТГ у цій групі був на 97,2% вищим, ніж у 4 групі, що демонструє значний вплив ЦД 2-го типу та ожиріння на метаболізм ТГ. У групах 2 та 3 також спостерігалось підвищення рівня ТГ порівняно з групою 4 (на 25,7% та 32,6% відповідно), що підтверджує їх роль у розвитку дисліпідемії. Проте, підвищення було значно меншим, ніж у групі 1, що вказує на те, що поєднання ЦД 2-го типу та ожиріння має більш потужний вплив на рівень ТГ, ніж кожна з цих патологій окремо.

На відміну від інших показників, рівень ХС ЛПВЩ був найнижчим у групі 1, що свідчить про зниження антиатерогенної фракції холестерину у пацієнтів з поєднаною метаболічною патологією. Концентрація ХС ЛПВЩ у цій групі була на 53,4% нижчою, ніж у хворих з ізольованим перебігом ІХС, що підкреслює негативний вплив

It should be noted that none of the lipid profile parameters showed significant changes between patients with coronary artery disease with concomitant T2DM and patients with CAD and obesity ($p>0.05$). Such results may be explained by common mechanisms of IR in both obese and T2DM patients, which is a key mechanism of dyslipidaemia. Systemic inflammation, which affects lipid metabolism and contributes to the progression of atherosclerosis, also has a significant impact [8].

The highest concentrations of TC were observed in the group of patients with CHF, CAD, T2DM and obesity (group 1), indicating significant lipid metabolism disorders in the combination of these pathologies. The level of TC in this group was 21.2% higher than in the group with CHF and CAD without metabolic pathology (group 4), which emphasises the influence of metabolic disorders on the increase in CVD. In the groups with CHF, CAD and T2DM (group 2) and with CHF, CAD and obesity (group 3), the levels of TC were moderately increased (by 1.7% and 2.5%, respectively) compared with group 4, but significantly lower than in group 1. This indicates that both T2DM and obesity individually contribute to TC, but their combination has a synergistic effect.

Similarly to TC, the highest TG concentration was found in group 1, indicating severe hypertriglyceridemia in patients with combined metabolic pathology. The TG level in this group was 97.2% higher than in group 4, which demonstrates the significant impact of T2DM and obesity on TG metabolism. Groups 2 and 3 also showed an increase in TG levels compared with group 4 (by 25.7% and 32.6%, respectively), which confirms their role in the development of dyslipidaemia. However, the increase was significantly less than in group 1, indicating that the combination of T2DM and obesity has a more powerful effect on TG levels than either of these pathologies alone.

In contrast to other parameters, HDL-C levels were lowest in group 1, indicating a decrease in the antiatherogenic fraction of cholesterol in patients with combined metabolic pathology. The HDL-C concentration

ЦД 2-го типу та ожиріння на рівень ХС ЛПВЩ. У групах 2 та 3 рівень ХС ЛПВЩ також був знижений порівняно з групою 4 (на 28,3% та 29,6% відповідно), але меншою мірою, ніж у групі 1. Це свідчить про те, що поєднання метаболічної патології має більш виражений негативний ефект на зниження ХС ЛПВЩ.

Рівень ХС ЛПНЩ був найвищим у групі 1, що вказує на значне підвищення проатерогенної фракції холестерину у пацієнтів з поєднаною патологією. Концентрація ХС ЛПНЩ у цій групі була на 99,1% вищою, ніж у групі 4, що свідчить про сильний вплив ЦД 2-го типу та ожиріння на підвищення ХС ЛПНЩ. У групах 2 та 3 також спостерігалось підвищення рівня ХС ЛПНЩ порівняно з групою 4 (на 16,6% та 25,1% відповідно), але значно менше, ніж у групі 1. Це підтверджує, що обидві патології сприяють збільшенню ХС ЛПНЩ, але їх поєднання має значний кумулятивний ефект.

Динаміка змін ХС ЛПДНЩ була подібною до ТГ та ЛПНЩ. Найвища концентрація ЛПДНЩ спостерігалась у групі 1, що вказує на їх значний внесок у дисліпідемію при поєднанні ЦД 2-го типу та ожиріння. Рівень ХС ЛПДНЩ у цій групі був на 93,3% вищим, ніж у групі 4. У групах 2 та 3 рівень ХС ЛПДНЩ також був підвищений порівняно з групою 4 (на 23,3% та 30% відповідно), але меншою мірою, ніж у групі 1. Це узгоджується з даними про ТГ, оскільки ЛПДНЩ є їх основним переносником.

КА, що відображає співвідношення про- та антиатерогенних фракцій холестерину, був найвищим у групі 1, що свідчить про найвищий ризик атеросклерозу у цієї категорії пацієнтів. Значення КА у цій групі було на 302,6% вищим, ніж у групі 4, що демонструє значний вплив поєднання ЦД 2-го типу та ожиріння на атерогенність ліпідного профілю. У групах 2 та 3 КА також був підвищений порівняно з групою 4 (на 78,9% та 88,6% відповідно), але значно менше, ніж у групі 1. Це підкреслює, що обидві патології окремо збільшують ризик атеросклерозу, але їх поєднання значно посилює цей ефект.

Аналіз рівнів катестатину виявив їх значне зниження в основній групі дослідження порівняно з групами порівняння. Зокрема, концентрація катестатину в основній групі була нижчою на 68,5%, 69,3% та 78% відповідно ($p < 0,05$), ніж у 2-й, 3-й та 4-й групах порівняння. Крім того, спостерігалась статистично значуща різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою, де рівень катестатину в основній групі був нижчим на 84,5%. Це узгоджується з даними про інші показники ліпідограми та підтверджує, що поєднання ЦД 2-го типу та ожиріння має найбільш виражений негативний вплив на рівень катестатину.

Отримані результати виявили низку значущих кореляційних зв'язків між рівнем циркулюючого катестатину та показниками ліпідного обміну у хворих на ХСН на тлі ІХС, ускладненої ожирінням та ЦД 2-го типу (при критичному значенні коефіцієнта кореляції $r_{crit}=0,38$). Дані наведені у таблиці. 2.

in this group was 53.4% lower than in patients with isolated coronary artery disease, which emphasises the negative impact of T2DM and obesity on HDL-C levels. In groups 2 and 3, HDL-C levels were also reduced compared with group 4 (by 28.3% and 29.6%, respectively), but to a lesser extent than in group 1. This suggests that the combination of metabolic pathology has a more pronounced negative effect on HDL-C lowering.

The level of LDL-C was highest in group 1, indicating a significant increase in the proatherogenic fraction of cholesterol in patients with combined pathology. The LDL-C concentration in this group was 99.1% higher than in group 4, indicating a strong influence of T2DM and obesity on LDL-C elevation. Groups 2 and 3 also showed an increase in LDL-C levels compared to group 4 (by 16.6% and 25.1%, respectively), but much less than group 1. This confirms that both pathologies contribute to an increase in LDL-C, but their combination has a significant cumulative effect.

The dynamics of VLDL-C changes was similar to TG and LDL-C. The highest concentration of VLDL-C was observed in group 1, indicating their significant contribution to dyslipidaemia in the combination of T2DM and obesity. LDL-C levels in this group were 93.3% higher than in group 4. In groups 2 and 3, LDL-C levels were also elevated compared with group 4 (by 23.3% and 30%, respectively), but to a lesser extent than in group 1. This is consistent with the data on TG, since VLDL-C is their main carrier.

The AC, which reflects the ratio of pro- and anti-atherogenic cholesterol fractions, was highest in group 1, indicating the highest risk of atherosclerosis in this category of patients. The AC value in this group was 302.6% higher than in group 4, which demonstrates a significant effect of the combination of T2DM and obesity on the atherogenicity of the lipid profile. In groups 2 and 3, AC was also increased compared with group 4 (by 78.9% and 88.6%, respectively), but significantly less than in group 1. This emphasises that both pathologies individually increase the risk of atherosclerosis, but their combination significantly enhances this effect.

Analysis of catestatin levels revealed a significant decrease in the main study group compared with the comparison groups. In particular, the concentration of catestatin in the main group was 68.5%, 69.3% and 78% lower, respectively ($p < 0.05$), than in the 2nd, 3rd and 4th comparison groups. In addition, there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) with the control group, where the level of catestatin in the main group was 84.5% lower. This is consistent with the data on other lipid parameters and confirms that the combination of T2DM and obesity has the most pronounced negative effect on catestatin levels.

The obtained results revealed a number of significant correlations between the level of circulating catestatin and lipid metabolism in patients with chronic heart failure against the background of CAD complicated by obesity and T2DM (with a critical value of the correlation coefficient $r_{crit}=0.38$). The data are presented in Table 2.

Таблиця 2. Взаємозв'язки між рівнем циркулюючого катестатину та показниками ліпідного обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність на тлі ішемічної хвороби серця з супутнім ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу ($r_{\text{crit}}=0,38$)
Table 2. Relationships between circulating catestatin levels and lipid metabolism in patients with chronic heart failure against the background of coronary artery disease with concomitant obesity and type 2 diabetes mellitus ($r_{\text{crit}}=0.38$)

Параметр parameter	r	p
ЗХС, ммоль/л TC, mmol/l	-0,08	0,286
ТГ, ммоль/л TG, mmol/l	-0,43	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-C, mmol/l	0,50	<0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-C, mmol/l	-0,39	<0,05
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л VLDL-C, mmol/l	-0,24	0,005
КА AC	-0,49	<0,001

Спостерігалися помірні негативні кореляції між рівнем катестатину та концентраціями ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА. Водночас, виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем катестатину та концентрацією ХС ЛПВЩ. При цьому, кореляція між рівнем ЗХС та катестатином не досягла статистичної значущості. Це вказує на те, що підвищення рівня катестатину вірогідно пов'язане зі збільшенням антиатерогенних фракцій холестерину і асоціюється зі зниженням ризику розвитку та прогресування атеросклерозу.

Moderate negative correlations were observed between the level of catestatin and the concentrations of TG, LDL-C, VLDL-C and AC. At the same time, a moderate positive correlation was found between the level of catestatin and HDL-C concentration. However, the correlation between the level of VLDL-C and catestatin did not reach statistical significance. This indicates that the catestatin levels increase is significantly associated with an increase in antiatherogenic cholesterol fractions and is associated with a reduced risk of atherosclerosis development and progression.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати дослідження узгоджуються з сучасними уявленнями про складні взаємозв'язки між метаболічними порушеннями та ліпідним обміном у хворих на ХСН на тлі ІХС. Виявлені значні зміни в ліпідному профілі у пацієнтів з поєднанням ХСН на тлі ІХС з ЦД 2-го типу та ожирінням (група 1) підкреслюють синергічний негативний вплив цих станів. Виражена гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ХС ЛПНЩ та зниження ХС ЛПВЩ у цій групі свідчать про глибокі порушення регуляції ліпідного обміну, описані в дослідженнях останніх років [9].

Ці зміни можуть бути зумовлені кількома факторами, включаючи інсулінорезистентність, системне запалення та зміни в експресії ключових ферментів і рецепторів, що беруть участь у метаболізмі ліпідів. Поєднання ЦД 2-го типу та ожиріння, ймовірно, призводить до посилення цих патологічних процесів, що детально розглядається в огляді Lee та співавт. [10]

Подібні результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які показали, що інсулінорезистентність, характерна для ЦД 2-го типу та ожиріння, тісно пов'язана з дисліпідемією, включаючи підвищення рівня ТГ та ХС ЛПНЩ, а також зниження рівня ХС ЛПВЩ [11]. Системне запалення, яке спостерігається при цих станах, також відіграє важливу роль у порушенні ліпідного обміну [12].

Помірніші зміни в ліпідному профілі у пацієнтів з ХСН та ІХС у поєднанні з ЦД 2-го типу (група 2) або ожирінням (група 3) підтверджують, що обидва стани окремо сприяють розвитку дисліпідемії. Однак, їх

DISCUSSION

The results of the study are in line with current understanding of the complex interrelationships between metabolic disorders and lipid metabolism in patients with CHF in the setting of CAD.

Significant changes in the lipid profile in patients with a combination of CHF on the background of CAD with T2DM and obesity (group 1) emphasise the synergistic negative impact of these conditions. Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased LDL-C and decreased HDL-C in this group indicate profound disorders of lipid metabolism regulation described in recent studies [9].

These changes may be due to several factors, including insulin resistance, systemic inflammation, and changes in the expression of key enzymes and receptors involved in lipid metabolism. The combination of T2DM and obesity is likely to exacerbate these pathological processes, as discussed in detail in the review by Lee et al. [10]

Such results are consistent with previous studies that have shown that insulin resistance, which is characteristic of T2DM and obesity, is closely associated with dyslipidaemia, including increased TG and LDL-C levels, and decreased HDL-C levels [11]. The systemic inflammation observed in these conditions also plays an important role in lipid metabolism [12].

Moderate changes in the lipid profile in patients with CHF and CAD in combination with T2DM (Group 2) or obesity (Group 3) confirm that both conditions individually contribute to the development of dyslipidaemia. However, their combined effect is much more powerful than the effect of each of them separately [13].

сукупний ефект є значно потужнішим, ніж вплив кожного з них окремо [13].

Зниження рівня катестатину у пацієнтів з коморбідністю ЦД 2-го типу та ожирінням корелює з вираженими порушеннями ліпідного обміну та підтримує гіпотезу про його роль у регуляції метаболічних процесів. Так, потенційна захисна роль катестатину у контексті атеросклерозу активно розглядається сучасними дослідниками [14].

Ці результати узгоджуються з дослідженнями, які показали, що катестатин може впливати на експресію генів, які беруть участь у ліпогенезі та ліполізі, а також на функцію клітин печінки та адипоцитів [15]. Крім того, відомо, що катестатин має протизапальні властивості, пригнічуючи активацію макрофагів і дендритних клітин та знижуючи продукцію прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 та фактор некрозу пухлини- α [3]. Оскільки запалення відіграє ключову роль у розвитку дисліпідемії, протизапальні ефекти катестатину можуть сприяти поліпшенню ліпідного профілю.

Одержані нами результати переукуються з останніми дослідженнями українських вчених, зокрема Панкової О.А., Дунаєвої І.П., Біловола О.М., які активно досліджують роль катестатину як біомаркера кардіометаболічних порушень. Наше дослідження не лише підтверджує діагностичний та прогностичний потенціал катестатину при поєднанні ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності, цукрового діабету 2-го типу та ожиріння, але й розширює ці знання й відкриває перспективи для подальших спільних досліджень щодо патогенетичної ролі катестатину та його потенціалу як мішені для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію ліпідного обміну та зниження ризику серцево-судинних ускладнень [16, 17].

Відсутність значущої кореляції між катестатином та ЗХС може свідчити про те, що вплив катестатину на ліпідний обмін є більш складним і селективним, ніж просто регулювання загального рівня холестерину. Можливо, катестатин переважно впливає на метаболізм ТГ та окремих фракцій холестерину, що потребує подальших досліджень.

Отримані дані мають важливе клінічне значення, оскільки вони підкреслюють необхідність комплексного підходу до лікування пацієнтів з ХСН та ІХС, ускладнених метаболічними порушеннями. Нормалізація рівня катестатину може бути потенційною терапевтичною стратегією для корекції дисліпідемії та зниження ризику серцево-судинних ускладнень у цієї категорії пацієнтів. Проте, необхідні подальші дослідження для з'ясування точних механізмів дії катестатину та оцінки його терапевтичного потенціалу.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю ішемічного походження з супутніми цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням встановлено найвиразніші порушення ліпідного профілю, що зумовлено синергічним ефектом. Визначено рівень тригліцеридів як ключового показника гіпертригліцеридемії вищим на 97,2%, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, основної проатерогенної фракції холестерину, на 99,1%, коефіцієнт атерогенності як інтегральний показник ризику атеросклерозу на 302,6%, а рівень

Decreased levels of catestatin in patients with comorbidity of T2DM and obesity correlate with severe lipid metabolism disorders and support the hypothesis of its role in the regulation of metabolic processes. Thus, the potential protective role of catestatin in the context of atherosclerosis is being actively considered by modern researchers [14].

These results are consistent with studies that have shown that catestatin can affect the expression of genes involved in lipogenesis and lipolysis, as well as the function of liver cells and adipocytes [15]. In addition, catestatin is known to have anti-inflammatory properties, inhibiting macrophage and dendritic cell activation and reducing the production of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 and tumour necrosis factor- α [3]. Since inflammation plays a key role in the development of dyslipidaemia, the anti-inflammatory effects of catestatin may contribute to the improvement of lipid profile.

Our findings resonate with Ukrainian scientists' recent researches, particularly Pankova O.A., Dunaieva I.P., Bilovol O.M., who are actively investigating the role of catestatin as a biomarker for cardiometabolic disorders. Our study not only confirms the diagnostic and prognostic potential of catestatin in the context of combined CAD, CHF, T2DM and obesity, but also expands upon this knowledge. It opens up the ways for further collaborative research into the pathogenetic role of catestatin and its potential as a target for developing new therapeutic strategies aimed at correcting lipid metabolism and reducing the risk of cardiovascular complications [16, 17].

The absence of a significant correlation between catestatin and TC may indicate that the effect of catestatin on lipid metabolism is more complex and selective than just regulating TC. It is possible that catestatin mainly affects the metabolism of TG and certain cholesterol fractions, which requires further research.

The data obtained are of clinical importance, as they emphasise the need for a comprehensive approach to the treatment of patients with CHF and CAD complicated by metabolic disorders. Normalisation of catestatin levels may be a potential therapeutic strategy to correct dyslipidaemia and reduce the risk of cardiovascular complications in this category of patients. However, further studies are needed to elucidate the exact mechanisms of catestatin action and assess its therapeutic potential.

CONCLUSIONS

In patients with chronic heart failure of ischemic origin with concomitant type 2 diabetes mellitus and obesity, the most pronounced lipid profile disorders were found, which is due to a synergistic effect. The level of triglycerides as a key indicator of hypertriglyceridemia was determined to be 97.2% higher, low-density lipoprotein cholesterol, the main proatherogenic fraction of cholesterol, by 99.1%, the atherogenicity coefficient as an integral indicator of atherosclerosis risk by 302, 6%, and the level of high-density lipoprotein cholesterol was lower by 53.4%

холестерину ліпопротеїнів високої щільності – нижчим на 53,4% у пацієнтів з синтропічною патологією, що свідчить про глибокі порушення метаболізму жирів при поєднанні цукрового діабету 2-го типу та ожиріння у порівнянні з хворими без метаболічних порушень.

Одержано дані щодо зниженого рівня сироваткового катестатину у хворих з поєднаним перебігом ХСН ішемічного генезу, цукрового діабету 2-го типу та ожирінням на 84,5% порівняно з контрольною групою, а також на 68,5% та 78% у порівнянні з хворими з ХСН та ІХС, у яких були присутні лише цукровий діабет 2-го типу або ожиріння, що підкреслює потенційну роль катестатину як маркера тяжкості дисліпідемії при поєднаних кардіометаболічних захворюваннях.

Встановлено значущі кореляційні зв'язки між рівнем катестатину та ключовими показниками ліпідного обміну: спостерігаються помірно негативні кореляції між рівнем катестатину та концентраціями тригліцеридів ($r = -0,43$, $p < 0,001$), холестерину ліпопротеїнів низької щільності ($r = -0,39$, $p < 0,05$), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності ($r = -0,24$, $p = 0,005$) та коефіцієнтом атерогенності ($r = -0,49$, $p < 0,001$). Водночас виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем катестатину та концентрацією холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($r = 0,50$, $p < 0,001$). Одержані дані підкреслюють потенційну важливість катестатину в патогенезі дисліпідемії у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та метаболічними порушеннями, що також може мати значення для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на модуляцію рівня катестатину для корекції порушень ліпідного обміну та зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

in patients with syntropic pathology, indicating profound disorders of fat metabolism in the combination of type 2 diabetes mellitus and obesity compared to patients without metabolic disorders.

The data on reduced serum catestatin levels in patients with combined chronic heart failure of ischaemic genesis, type 2 diabetes mellitus and obesity by 84.5% compared to the control group, as well as by 68.5% and 78% compared to patients with chronic heart failure and coronary artery disease, where only type 2 diabetes mellitus or obesity were present, emphasising the potential role of catestatin as a marker of dyslipidaemia severity in combined cardiometabolic diseases.

Significant correlations between catestatin levels and key lipid metabolism parameters were found: Moderate negative correlations were observed between catestatin levels and concentrations of triglycerides ($r = -0.43$, $p < 0.001$), low-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.39$, $p < 0.05$), very low-density lipoprotein cholesterol ($r = -0.24$, $p = 0.005$) and atherogenicity coefficient ($r = -0.49$, $p < 0.001$). At the same time, a moderate positive correlation was found between the level of catestatin and the concentration of high-density lipoprotein cholesterol ($r = 0.50$, $p < 0.001$). The data obtained emphasise the potential importance of catestatin in the pathogenesis of dyslipidaemia in patients with chronic heart failure, coronary artery disease and metabolic disorders, which may also be important for the development of new therapeutic strategies aimed at modulating catestatin levels to correct lipid metabolism disorders and reduce the risk of cardiovascular complications.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kulpa J., Paduch J., Szczepanik M., Gorący-Rosik A., Rosik J., Tchórz M., Pawlik A., Gorący J. Catestatin in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 6. P. 2417. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26062417>
2. Zalewska E., Kmieć P., Sworczak K. Role of catestatin in the cardiovascular system and metabolic disorders. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 909480. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>
3. Muntjewerff E.M., Christoffersson G., Mahata S.K., van den Bogaart G. Putative regulation of macrophage-mediated inflammation by catestatin. *Trends in Immunology*. 2022. Vol. 43, № 1. P. 41–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.11.002>
4. Bourebaba Y., Mularczyk M., Marycz K., Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. Vol. 134. P. 111113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111113>
5. Knapp M., Gorski J. Endothelial lipase: regulation and biological function. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2022. Vol. 73, № 3. P. 10.26402/jpp.2022.3.01. DOI: <https://doi.org/10.26402/jpp.2022.3.01>
6. Banaszak M., Górna I., Przysławski J. Non-pharmacological treatments for insulin resistance: effective intervention of plant-based diets – a critical review. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 7. P. 1400. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071400>
7. Garg R., Agarwal A., Katekar R., Dadge S., Yadav S., Gayen J.R. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes. *Amino Acids*. 2023. Vol. 55, № 5. P. 549–561. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03252-x>
8. Chen Y.K., Liu T.T., Teia F.K.F., Xie M.Z. Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of traditional Chinese medicine: an overview of the literature. *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 14. P. 1218880. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218880>

REFERENCES

1. Kulpa J, Paduch J, Szczepanik M, Gorący-Rosik A, Rosik J, Tchórz M, Pawlik A, Gorący J. Catestatin in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(6):2417. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26062417>
2. Zalewska E, Kmieć P, Sworczak K. Role of catestatin in the cardiovascular system and metabolic disorders. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:909480. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.909480>
3. Muntjewerff EM, Christoffersson G, Mahata SK, van den Bogaart G. Putative regulation of macrophage-mediated inflammation by catestatin. *Trends in Immunology*. 2022;43(1):41–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.11.002>
4. Bourebaba Y, Mularczyk M, Marycz K, Bourebaba L. Catestatin peptide of chromogranin A as a potential new target for several risk factors management in the course of metabolic syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;134:111113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111113>
5. Knapp M, Gorski J. Endothelial lipase: regulation and biological function. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2022;73(3):10.26402/jpp.2022.3.01. DOI: <https://doi.org/10.26402/jpp.2022.3.01>
6. Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Non-pharmacological treatments for insulin resistance: effective intervention of plant-based diets – a critical review. *Nutrients*. 2022;14(7):1400. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071400>
7. Garg R, Agarwal A, Katekar R, Dadge S, Yadav S, Gayen JR. Chromogranin A-derived peptides pancreastatin and catestatin: emerging therapeutic target for diabetes. *Amino Acids*. 2023;55(5):549–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-023-03252-x>
8. Chen YK, Liu TT, Teia FKF, Xie MZ. Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of traditional Chinese medicine: an overview of the literature. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1218880. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1218880>

9. Desoye G., Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: the 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Progress in Lipid Research*. 2021. Vol. 81. P. 101082. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101082>
10. Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022. Vol. 46, № 1. P. 15–37. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
11. Kerr A.G., Andersson D.P., Dahlman I., Rydén M., Arner P. Adipose insulin resistance associates with dyslipidemia independent of liver resistance and involves early hormone signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023. Vol. 43, № 6. P. 1054–1065. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319227>
12. She Y., Mangat R., Tsai S., Proctor S.D., Richard C. The interplay of obesity, dyslipidemia and immune dysfunction: a brief overview on pathophysiology, animal models, and nutritional modulation. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. P. 840209. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.840209>
13. Favero V., Parazzoli C., Bernasconi D.P., Chiodini I. Cardiometabolic comorbidities and cardiovascular events in «non-functioning» adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2024. Vol. 47, № 12. P. 2929–2942. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02440-0>
14. Watanabe T. The emerging roles of chromogranins and derived polypeptides in atherosclerosis, diabetes, and coronary heart disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 11. P. 6118. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22116118>
15. Qiu Z., Fan Y., Wang Z., et al. Catestatin protects against diastolic dysfunction by attenuating mitochondrial reactive oxygen species generation. *Journal of the American Heart Association*. 2023. Vol. 12, № 9. P. e029470. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029470>
16. Панкова О.А., Корж О.М. Роль катестатину та релаксину-2 у діагностиці гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу: результати спостереження упродовж 12 місяців. *Health & Education*. 2023. № 4. P. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8>
17. Dunaieva I.P., Bilovol O.M. Catestatin in diagnosing cardiovascular and metabolic disorders in patients with comorbid hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023. Vol. 19, № 4. P. 319–324. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1293>
9. Desoye G., Herrera E. Adipose tissue development and lipid metabolism in the human fetus: the 2020 perspective focusing on maternal diabetes and obesity. *Progress in Lipid Research*. 2021;81:101082. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2020.101082>
10. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2022;46(1):15–37. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
11. Kerr AG, Andersson DP, Dahlman I, Rydén M, Arner P. Adipose insulin resistance associates with dyslipidemia independent of liver resistance and involves early hormone signaling. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2023;43(6):1054–65. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319227>
12. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The interplay of obesity, dyslipidemia and immune dysfunction: a brief overview on pathophysiology, animal models, and nutritional modulation. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:840209. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.840209>
13. Favero V, Parazzoli C, Bernasconi DP, Chiodini I. Cardiometabolic comorbidities and cardiovascular events in «non-functioning» adrenal incidentalomas: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2024;47(12):2929–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02440-0>
14. Watanabe T. The emerging roles of chromogranins and derived polypeptides in atherosclerosis, diabetes, and coronary heart disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):6118. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22116118>
15. Qiu Z, Fan Y, Wang Z, et al. Catestatin protects against diastolic dysfunction by attenuating mitochondrial reactive oxygen species generation. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(9):e029470. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029470>
16. Pankova OA, Korzh OM. The role of catestatin and relaxin-2 in the diagnosis of hypertension and type 2 diabetes mellitus: results of observation over 12 months. *Health & Education*. 2023;(4):49–57. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.8>
17. Dunaieva IP, Bilovol OM. Catestatin in diagnosing cardiovascular and metabolic disorders in patients with comorbid hypertension. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(4):319–24. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1293>

Перспективи подальших досліджень

Сучасна медицина все більше прагне до персоналізованого підходу. Врахування динаміки рівня сироваткового катестатину може стати важливим біомаркером для визначення оптимальної гіполіпідемічної терапії для конкретного пацієнта.

Фінансування

Дослідження профінансовано за власні кошти. Роботу виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Патогенетичне обґрунтування клініко-діагностичних, прогностичних та терапевтичних маркерів у хворих на ішемічну хворобу серця за умов поліморбідності», номер державної реєстрації 0123U100331; термін виконання 2022–2025 рр.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чий продукт, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Prospects for further research

Modern medicine is increasingly striving for a personalised approach. Taking into account the dynamics of serum catestatin levels can be an important biomarker for determining the optimal lipid-lowering therapy for a particular patient.

Funding information

The study was funded by the authors. The work was performed within the framework of the research work of the Department of Internal Medicine No2, Clinical Immunology and Allergology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Pathogenetic substantiation of clinical diagnostic, prognostic and therapeutic markers in patients with coronary heart disease in conditions of polymorbidity», state registration number 0123U100331; 2022–2025.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly declare that they have no actual or potential conflict of interest in relation to the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organisations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the materials provided or who sponsored the research.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Боровик Катерина Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

моб.: +38 (063) 683-44-42

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання статті.

Кравчун Павло Григорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: pg.kravchun@knmu.edu.ua

моб.: +38 (097) 260-00-80

Внесок автора: розробка концепції дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Кадикова Ольга Ігорівна – доктор медичних наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: oi.kadykova@knmu.edu.ua

моб.: +38 (050) 811-55-57

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, редагування статті.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Borovyk Kateryna Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L.T. Malaya of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: km.borovyk@knmu.edu.ua

mob.: +38 (063) 683-44-42

Author's contribution: formulation of the aim of the work, conducting experimental studies, analysis and statistical processing the obtained data, writing the article.

Kravchun Pavlo Hryhorovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine No 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L.T. Malaya of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: pg.kravchun@knmu.edu.ua,

mob.: +38 (097) 260-00-80

Author's contribution: study concept development, revision of the article, final approval of the article.

Kadykova Olga Igorivna – Doctor of Medicine Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine No 2, Clinical Immunology and Allergology named after Academician L.T. Malaya of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: oi.kadykova@knmu.edu.ua

mob.: +38 (050) 811-55-57

Author's contribution: conception and design of the study, revision of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-05>
УДК: 616-001.4-002.2-036.864-078-085.831]-092.9



Корекція експресії регуляторних молекул на стадії запалення за допомогою фотобіомодуляційної терапії при моделюванні хронічних ран

Кумечко М.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-2461>, e-mail: cndl@med.edu.ua
Бабенко Н.М.¹, <https://orcid.org/0000-0003-3117-8146>, e-mail: natali_babenko@ukr.net
Павлов С.Б.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3952-1511>, e-mail: psb@ua.fm
Літвінова О.Б.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4558-6979>, e-mail: o-b-l@i.ua
Торяник І.І.², <https://orcid.org/0000-0001-6843-8808>, e-mail: kamysh_in@ukr.net
Бабаєва О.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9315-4847>, e-mail: olgababaeva0805@gmail.com

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Correction of regulatory molecules expression at the inflammation stage using photobiomodulation therapy in chronic wound modeling

Kumechko M.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9153-2461>, e-mail: cndl@med.edu.ua
Babenko N.M.¹, <https://orcid.org/0000-0003-3117-8146>, e-mail: natali_babenko@ukr.net
Pavlov S.B.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3952-1511>, e-mail: psb@ua.fm
Litvinova O.B.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4558-6979>, e-mail: o-b-l@i.ua
Toranyk I.I.², <https://orcid.org/0000-0001-6843-8808>, e-mail: kamysh_in@ukr.net
Babaieva O.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-9315-4847>, e-mail: olgababaeva0805@gmail.com

¹Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Institution «I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фотобіомодуляція, загоєння ран, запалення, цитокіни, фактори росту.

Для кореспонденції:

Кумечко Марина Валентинівна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра хірургії № 4; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: cndl@med.edu.ua

© Кумечко М.В., Бабенко Н.М.,
Павлов С.Б., Літвінова О.Б.,
Торяник І.І., Бабаєва О.І., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Нині триває пошук ефективних методів лікування хронічних ран. Фотобіомодуляція – це підхід до лікування, який призводить до клітинної диференціації, проліферації та прискореного загоєння ран. Процес загоєння ран визначається продукцією цитокінів і факторів росту, а їх дисрегуляція може призвести до хронізації рани. Тому на процес загоєння ран можна впливати шляхом корекції рівнів цитокінів і факторів росту.

Мета роботи – корекція експресії інтерлейкіну-8, фактора росту ендотелію судин і амінокінцевого пропептиду проколагену III типу на стадії запалення за допомогою фотобіомодуляційної терапії при моделюванні хронічних ран.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження було проведено на 18 щурах, рандомізованих на інтактну, контрольну та експериментальну групи. Щурам контрольної та експериментальної груп проводили хірургічне втручання з моделювання рани. В експериментальній групі застосовували фотобіомодуляційну терапію (довжина хвилі 660 нм, щільність енергії 1 Дж/см², потужність 50 мВт). Через 72 години тварин усіх груп піддавали евтаназії. Рівні інтерлейкіну-8, фактора росту ендотелію судин і амінокінцевого пропептиду проколагену III типу визначали за допомогою імуноферментного аналізу в сироватці крові. Виконали гістологічний аналіз зразків ран.

Результати та їх обговорення. У тварин, ранові дефекти яких піддавалися фотобіомодуляційній терапії, на 3-тю добу експерименту спостерігали збільшення сироваткових рівнів інтерлейкіну-8 і амінокінцевого пропептиду проколагену III типу ($1,605 \pm 0,117$ пг/мл і $29,191 \pm 0,905$ пг/мл відповідно) порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи ($1,302 \pm 0,192$ пг/мл і $13,054 \pm 0,932$ пг/мл відповідно, $p < 0,05$). Мікроскопічно через 3 дні відмічали ознаки початку процесу реепітелізації в ранах тварин обох груп. Ранові порожнини у тварин контрольної групи були заповнені переважно волокнами фібрину та елементами запалення,

у тварин експериментальної групи – молодую грануляційною тканиною. Напівкількісний гістологічний аналіз показав відмінності в клітинному та екстрацелюлярному складі вмісту ран.

Висновки. Фотобіомодуляційна терапія сприяє більш швидкому переходу репаративного процесу в наступну фазу загоєння.

Для цитування:

Кумечко М.В., Бабенко Н.М., Павлов С.Б., Літвінова О.Б., Торіанік І.І., Бабаєва О.І. Корекція експресії регуляторних молекул на стадії запалення за допомогою фотобіомодуляційної терапії при моделюванні хронічних ран. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025; Т. 33. № 3 (54):365–376. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-05>

Keywords:

photobiomodulation, wound healing, inflammation, cytokines, growth factors.

For correspondence:

Kumechko Maryna Valentynivna
Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine,
Department of Surgery № 4;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: cndi@med.edu.ua

© Kumechko M.V., Babenko N.M.,
Pavlov S.B., Litvinova O.B., Torianyk I.I.,
Babaieva O.I., 2025

ABSTRACT

Background. The search for effective treatments for chronic wounds continues. Photobiomodulation is a therapeutic approach that promotes cell differentiation, proliferation, and accelerated wound healing. The production of cytokines and growth factors determines the wound healing process, and their dysregulation can lead to wound chronicity. Therefore, by adjusting the levels of cytokines and growth factors, it is possible to influence the wound healing process.

Purpose – correction of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and amino-terminal procollagen type III propeptide expression at the inflammation stage using photobiomodulation therapy in chronic wound modeling.

Materials and Methods. The experiment involved 18 rats randomized into intact, control, and experimental groups. The rats of the control and experimental groups underwent surgical intervention to model the chronic wound. Photobiomodulation therapy was applied in the experimental group (wavelength 660 nm, energy density 1 J/cm², power 50 mW). After 72 hours, animals of all groups were euthanized. Interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and amino-terminal propeptide of type III procollagen levels were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay in the blood serum. Histologic analysis of wound samples was performed.

Results. In animals whose wound defects were treated with photobiomodulation, an increase in serum levels of interleukin-8 and amino-terminal propeptide of type III procollagen (1.605 ± 0.117 pg/mL and 29.191 ± 0.905 pg/mL, respectively) was observed on the 3rd day of the experiment compared to those of the control group animals (1.302 ± 0.192 pg/mL and 13.054 ± 0.932 pg/mL, respectively, $p < 0.05$). Microscopically, after 3 days, signs of the beginning of the re-epithelialization process in the wounds of animals of both groups were noted. Wound cavities in animals of the control group were filled predominantly with fibrin fibers and elements of inflammation. In contrast, the experimental group's animals were filled with young granulation tissue. Semi-quantitative histologic analysis showed differences in the cellular and extracellular composition of the wound contents.

Conclusions. Photobiomodulation therapy promotes faster progression of the reparative process into the next phase of the healing process.

For citation:

Kumechko MV, Babenko NM, Pavlov SB, Litvinova OB, Torianyk II, Babaieva OI. Correction of regulatory molecules expression at the inflammation stage using photobiomodulation therapy in chronic wound modeling. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025; 3(54):365–376. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-05>

ВСТУП

Оптимізація лікування хронічних ран залишається важливим завданням. Поширеність хронічних ран змішаної етіології становить 2,21 випадку на 1000 населення [1]. Очікується, що частота і поширеність хронічних ран продовжуватиме зростати [2]. Старіння населення, супутні захворювання, ендокринні розлади, стрес, ожиріння тощо впливають на формування та загоєння хронічних ран [3, 4]. Поширеність мультирезистентних організмів також є серйозною проблемою, яка загострилася через бойові дії в Україні [5].

Пошук ефективних методів запобігання формуванню хронічних ран триває. Фотобіомодуляція (ФБМ) – це підхід до впливу на репаративний процес, при якому дія слабого світла на тканини або клітини

INTRODUCTION

Optimizing the management of chronic wounds remains an important challenge. Chronic wounds of mixed etiology have a pooled prevalence of 2.21 per 1000 population [1]. The incidence and prevalence of chronic wounds are expected to continue increasing [2]. Aging population, comorbidities, endocrine disorders, stress, obesity, etc., affect the formation and healing of chronic wounds [3, 4]. The prevalence of multidrug-resistant organisms is also a major problem, which has been exacerbated by the fighting in Ukraine [5].

The search for effective methods to prevent the formation of chronic wounds continues. Photobiomodulation (PBM) is an approach that influences the reparative process, where the action of weak light

призводить до клітинної диференціації, проліферації та прискореного загоєння ран [6]. Запропоновані механізми дії ФБМ включають стимуляцію мітохондріальної цитохром-С-оксидази, модуляцію транспортерів і рецепторів клітинної мембрани та активацію трансформуючого фактора росту- $\beta 1$ [7]. Необхідно визначити оптимальну дозу, яка викликає терапевтичний ефект. Дослідницькі групи рекомендують використовувати щільність енергії 1–4 Дж/см² і щільність потужності менше 100 мВт/см² для безперервного опромінення на рівні цільової тканини [8].

Загоєння ран відбувається в кілька етапів: запалення, проліферація та ремоделювання. Ключову роль у формуванні хронічної рани відіграють порушення репаративних процесів на етапі запалення. А тривалість і характер запальної фази визначають подальший перебіг процесу загоєння ран, що підтверджують численні клінічні та експериментальні дослідження [9]. У перші години після ушкодження в рані утворюється тромб, який слугує первинним каркасом для міграції клітин, зокрема лейкоцитів. Ранній період фази запалення характеризується нагромадженням у місці ушкодження нейтрофільних гранулоцитів, що проходять через ендотелій капілярів. Здатність нейтрофілів до фагоцитозу та секреції протеази сприяє знищенню бактерій та деградації некротичної тканини. В пізній період в рану потрапляють циркулюючі моноцити і диференціюються в зрілі тканинні макрофаги, які здійснюють фагоцитоз патогенів та клітинних залишків. Під впливом прозапальних цитокінів, інтерферонів, молекулярних фрагментів позаклітинного матриксу і мікробних продуктів макрофаги набувають «класично активованого» типу. Такі «прозапальні» макрофаги здатні продукувати прозапальні медіатори, хемокіни, що сприяє продовженню запальної фази і залученню нових лейкоцитів. Дослідження *in vitro* доводять, що макрофаги здатні переходити від «прозапального» до «репаративного» фенотипу. «Альтернативно активований» фенотип характеризується експресією протизапальних медіаторів, продукцією факторів росту. Встановлено, що «переключення» макрофагів є необхідним для переходу від запалення до проліферації у процесі загоєння ран [10].

Фізіологічне загоєння вимагає поетапної продукції цитокінів і факторів росту. Порушення збалансованості цих процесів на стадії запалення може стати причиною їх дисрегуляції на наступних етапах, що призводить до хронізації рани або надмірного рубцювання. Фактори росту та цитокіни контролюють здатність пригнічувати або ініціювати процеси репарації. Запропоновано референтні діапазони цитокінів на різних фазах загоєння ран для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку хронічних ран [11]. Регулюючи рівні цитокінів і факторів росту, можна впливати на процес загоєння ран.

Запалення – необхідний процес на початковій стадії загоєння ран. Ця стадія однаково починається як для гострого, так і для хронічного запалення. Однак, у разі пролонгації цієї фази через, наприклад, неможливість усунення чинника запалення, процес надалі стає хронічним [12].

Для дослідження ми вибрали різні цитокіни та фактори росту у зв'язку з їхніми спеціалізованими ролями

on tissues or cells leads to cellular differentiation, proliferation, and accelerated wound healing [6]. Proposed mechanisms of PBM action include stimulation of mitochondrial cytochrome c oxidase, modulation of cell membrane transporters and receptors, and activation of transforming growth factor- $\beta 1$ [7]. It is necessary to determine the optimal dose that causes a therapeutic effect. The research groups recommend using an energy density (fluence) of 1–4 J/cm² and a power density of less than 100 mW/cm² for continuous exposure at the target tissue level [8].

Wound healing occurs in several stages: inflammation, proliferation, and remodeling. A key role in the formation of a chronic wound is played by impaired reparative processes at the stage of inflammation. And the duration and nature of the inflammatory phase determine the further course of the wound healing process, which is confirmed by numerous clinical and experimental studies [9]. In the first hours after the injury, a blood clot forms in the wound, which serves as the primary framework for cell migration, in particular, leukocytes. The early period of the inflammatory phase is characterized by the accumulation of neutrophilic granulocytes at the site of injury, which pass through the capillary endothelium. The ability of neutrophils to phagocytose and secrete proteases contributes to the destruction of bacteria and the degradation of necrotic tissue. In the later period, circulating monocytes enter the wound and differentiate into mature tissue macrophages that phagocytose pathogens and cellular debris. Under the influence of proinflammatory cytokines, interferons, molecular fragments of the extracellular matrix, and microbial products, macrophages acquire a «classically activated» type. Such «pro-inflammatory» macrophages are capable of producing pro-inflammatory mediators, chemokines, which prolong the inflammatory phase and attract new leukocytes. *In vitro* studies show that macrophages can switch from a «pro-inflammatory» to a «reparative» phenotype. The «alternatively activated» phenotype is characterized by the expression of anti-inflammatory mediators and the production of growth factors. It was found that «switching» of macrophages is necessary for the transition from inflammation to proliferation in the process of wound healing [10].

Physiological healing requires the gradual production of cytokines and growth factors. An imbalance of these processes at the inflammation stage can cause their dysregulation at subsequent stages, leading to wound chronicity or excessive scarring. Growth factors and cytokines control the ability to inhibit or initiate repair processes. Reference ranges of cytokines at different phases of wound healing are proposed to identify patients at high risk of developing chronic wounds [11]. By adjusting the levels of cytokines and growth factors, it is possible to influence the wound healing process.

Inflammation is a necessary process at the initial stage of wound healing. This stage begins in the same way for both acute and chronic inflammation. However, in case of prolongation of this phase due to, for example, the inability to eliminate the inflammatory factor, the process further becomes chronic [12].

For research, we chose different cytokines and growth factors due to their specialized roles in wound healing. Thus, proinflammatory cytokines, including

в загоєнні ран. Так, прозапальні цитокіни, серед яких і інтерлейкін-8 (IL-8), на початковій стадії загоєння ран стимулюють імунну систему і спричиняють вазодилатацію, щоб залучити більше запальних медіаторів до місця запалення. Показано, що хронічні рани з дефіцитом IL-8 погіршуватимуть загоєння ран [11]. Також, окрім запалення, IL-8 стимулює хемотаксис фібробластів, ендотеліальних клітин і кератиноцитів [13].

Прозапальні молекули також надсилають профібротичні сигнали фібробластам, щоб синтезувати колаген переважно для відновлення структури та функціональної цілісності пошкодженої тканини [14]. Тому в роботі було розглянуто амінокінцевий пропептид проколагену III типу (PIIINP) як біомаркер підвищеного синтезу колагену III [15].

Запальні клітини синтезують ангіогенні фактори, зокрема фактор росту ендотелію судин (VEGF). Останній сприяє виведенню запальних клітин з кровотоку, утворюючи таким чином петлю зворотного зв'язку [16]. У теперішній час пацієнтам із діабетичною виразкою стопи призначають додатковий VEGF для стимуляції хемотаксису й ангіогенезу [17], що значно скорочує час, необхідний для загоєння ран.

Мета роботи – корекція експресії IL-8, VEGF і PIIINP на стадії запалення за допомогою ФБМ терапії при моделюванні хронічних ран.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження було проведено на 18 щурах віком 8 місяців, масою тіла близько 220 г. Тварин було рандомізовано на інтактну, контрольну та експериментальну групи по 6 щурів у кожній. Щурам контрольної та експериментальної груп проведено оперативне втручання з моделювання хронічної рани. Спосіб моделювання рани дав змогу створити картину трофічних змін не тільки шкіри, а й частини поверхневої фасції, а також тканин, що розташовані нижче. Отримана в такий спосіб рана являла собою модель хронічної рани, що відтворює умови локальної гіпоксії та порушення мікроциркуляції [18]. Загальну анестезію здійснювали шляхом внутрішньом'язового введення розчину золетілу (тилетаміну гідрохлорид та золазепаму гідрохлорид) (Virbac, Франція) з розрахунку 10 мг/кг маси тіла. Рани були однорідними за діаметром, глибиною та місцем розташування.

ФБМ терапію застосовували в експериментальній групі за допомогою лазерного апарата «Ліка-терапевт М» (Черкаси, Україна). Параметри ФБМ були такими: довжина хвилі 660 нм, щільність енергії 1 Дж/см², потужність 50 мВт, безперервний режим. ФБМ вплив здійснювали через 24 години та 48 годин після індукції ран. Освітлювали всю поверхню рани. Ранові дефекти щурів контрольної групи опромінювали фіктивно.

Через 72 години тварин усіх груп піддавали евтаназії. Кров брали із серця методом відкритої пункції. У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівні IL-8, VEGF та PIIINP згідно з інструкцією виробника наборів. Концентрації IL-8 та VEGF оцінювали за допомогою наборів реагентів Vector Best (Україна). Рівні PIIINP визначали з використанням наборів eBioscience (США).

interleukin-8 (IL-8), stimulate the immune system and induce vasodilation at the initial stage of wound healing, thereby attracting more inflammatory mediators to the site of inflammation. Chronic wounds with IL-8 deficiency have been shown to impair wound healing [11]. In addition to inflammation, IL-8 also stimulates the chemotaxis of fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes [13].

Pro-inflammatory molecules also send profibrotic signals to fibroblasts to synthesize collagen, mainly to restore the structure and functional integrity of the damaged tissue [14]. Therefore, in our work, we considered the amino-terminal procollagen type III propeptide (PIIINP) as a biomarker of increased collagen III synthesis [15].

Inflammatory cells synthesize angiogenic factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF). The latter helps attract inflammatory cells to leave the bloodstream, thus forming a feedback loop [16]. Currently, patients with diabetic foot ulcers are given supplemental VEGF to stimulate chemotaxis and angiogenesis [17], which significantly reduces the time required for wound healing.

Objective – correction of IL-8, VEGF, and PIIINP expression at the inflammation stage using photobiomodulation therapy in chronic wound modeling.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The experimental study was carried out on 18 rats aged 8 months, weighing about 220 g. The animals were randomized into intact, control, and experimental groups of 6 rats. The rats of the control and experimental groups underwent surgical intervention to model the chronic wound. The method of wound modeling made it possible to create a picture of trophic changes not only in the skin, but also in part of the superficial fascia and underlying tissues. The wound thus obtained represented a model of a chronic wound reproducing the conditions of local hypoxia and microcirculation disturbance [18]. General anesthesia was performed by intramuscular injection of zoletil solution (tiletamine hydrochloride and zolazepam hydrochloride) (Virbac, France) at a rate of 10 mg/kg body weight. The wounds were homogeneous in diameter, depth, and location.

PBM therapy was applied in the experimental group using the laser device Lika-therapist M (Cherkasy, Ukraine). The parameters of the PBM were as follows: wavelength 660 nm, energy density 1 J/cm², power 50 mW, continuous mode. PBM exposure was performed 24 hours and 48 hours after wound induction. The entire wound surface was illuminated. Wound defects of rats in the control group were irradiated with a sham.

After 72 hours, animals of all groups were euthanized. Blood was taken from the heart by open puncture. According to the kit manufacturer's instructions, the enzyme-linked immunosorbent assay in serum was used to determine the levels of IL-8, VEGF, and PIIINP. IL-8 and VEGF concentrations were assessed using Vector Best reagent kits (Ukraine). PIIINP levels were determined using eBioscience kits (USA).

Зразки ран висікали у тварин контрольної та експериментальної груп, фіксували, зневоднювали і укладали у парафін за стандартними методиками. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та за Ван-Гізеном. Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Zeiss, Німеччина) та цифрової камери «Microocular». Напівкількісним методом оцінювали наступні гістологічні показники: ступінь реепітелізації, кількість поліморфно-ядерних лейкоцитів (ПМЯЛ), фібробластів, новоутворених судин та колагену, відповідно до шкали: 0, 1, 2, 3, 4 (табл. 1) [19].

Wound samples were excised from animals of the control and experimental groups, fixed, dehydrated, and embedded in paraffin according to standard methods. The sections were stained with hematoxylin-eosin and Van Gieson's stain. Histological specimens were examined using a light microscope «Primo Star» (Zeiss, Germany) and a digital camera «Microocular». A semi-quantitative method was used to evaluate histological parameters, including the re-epithelialization degree, polymorphonuclear leukocytes (PMNLs), fibroblasts, newly formed vessels, and collagen, according to the scale: 0, 1, 2, 3, 4 (Table 1) [19].

Таблиця 1. Оцінка гістологічних показників за напівкількісним методом
Table 1. Evaluation of histological parameters by the semi-quantitative method

Шкала Scale	Ступінь реепітелізації Re-epithelialization degree	Поліморфноядерні лейкоцити Polymorphonuclear leukocytes	Фібробласти Fibroblasts	Новоутворені судини New vessels	Колаген Collagen
0	потовщення країв зрізу епітелію thickening of epithelial cut edges	Відсутні absent	Відсутні absent	Відсутні absent	відсутній в грануля- ційній тканині absent-granulation tissue
1	міграція клітин (< 50%) migration of cells (< 50%)	небагато у навколишніх тканинах mild-surrounding tissue	небагато у навколишніх ткани- нах mild-surrounding tissue	небагато у навколишніх тканинах mild-surrounding tissue	мінімально в грануляційній тканині minimal-granulation tissue
2	міграція клітин (≥ 50%) migration of cells (≥ 50%)	небагато у грануляцій- ній тканині mild-granulation tissue	небагато у грануляційній тканині mild-granulation tissue	небагато у грануляційній тканині mild-granulation tissue	небагато у грануляційній тканині mild-granulation tissue
3	закриття ранового дефекту wound defect closure	помірно у грануляцій- ній тканині moderate-granulation tissue	помірно у грануляційній тканині moderate-granulation tissue	помірно у грануляційній тканині moderate-granulation tissue	помірно у грануляційній тканині moderate-granulation tissue
4	Кератинізація keratinization	виражено у грануляцій- ній тканині marked-granulation tissue	виражено у грануляційній тканині marked-granulation tissue	виражено у грануляційній тканині marked-granulation tissue	виражено у грануляційній тканині marked-granulation tissue

Експериментальне дослідження проводили з дотриманням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» від 18.03.1986 р., зі змінами від 02.12.2005 р.; «Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту та ради про захист тварин, що використовуються для наукових цілей» від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту схвалено на засіданні Комітету з питань біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 2 від 06.09.2022 р.).

Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft, США). Вплив ФБМ на обрані параметри аналізували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Всі дані були перевірені на нормальність розподілу та однорідність дисперсій за допомогою критеріїв Шапіро-Уїлка та Левена. Якщо ці умови не виконувались, використовувався непараметричний аналіз Краскела-Уолліса. Значущі відмінності між групами оцінювали за допомогою критеріїв Тьюкі та Манна-Уїтні. Дані представлені у вигляді середнє

The experimental study was conducted in compliance with: «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Research and Other Scientific Purposes» of 18.03.1986, as amended on 02.12.2005; «Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the Protection of Animals Used for Scientific Purposes» of 22.09.2010; «General Ethical Principles for Animal Experiments» adopted by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013). The design of the experiment was approved at the meeting of the Bioethics Committee of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (protocol No. 2, dated September 6, 2022).

Statistical analyses were performed using Statistica 12.0 software (StatSoft, USA). PBM's effect on the selected parameters was analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA). All data were tested for normality of distribution and homogeneity of variance using Shapiro-Wilk's W and Levene's tests. A non-parametric Kruskal-Wallis analysis was used when these conditions were not met. Tukey's HSD and Mann-Whitney tests assessed significant differences between groups. Data were expressed as mean values ± standard error (SE) or the median and interquartile range (Me; Q25 – Q75) if the distribution was not normal. The significance level for all

значення $\pm$ стандартна похибка (SE) або медіана та міжквартильний інтервал (Me; Q25 – Q75), якщо розподіл був ненормальний. Рівень значущості для всіх тестів був встановлений на рівні $p < 0,05$. Побудова гістограм проводилася в програмі GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, США).

tests was set at $p < 0.05$. Histogram plotting was performed in GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, USA).

РЕЗУЛЬТАТИ

Загоєння ран у тварин відбувалося під струпом. Мікроскопічно через 3 доби спостерігалися ознаки початку процесу реепітелізації у вигляді потовщення країв епідермісу за рахунок проліферативної активності клітин базального шару. За даними напівкількісного аналізу показник ступеня реепітелізації не виявив достовірної різниці між групами (рис. 1). Ранові порожнини у тварин контрольної групи були заповнені переважно волокнами фібрину та елементами запалення, у тварин дослідної групи – молодую грануляційною тканиною (рис. 2). Напівкількісний аналіз також показав значні відмінності в клітинному та позаклітинному складі ранового вмісту. Кількість ПМЯЛ була в 1,4 разу меншою в експериментальній групі порівняно з контрольною групою (рис. 1). У той же час кількість фібробластів була в 1,82 разу більшою, новоутворених судин – в 1,4 разу більшою, а колагенових волокон – в 2 рази більшою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

RESULTS

Wound healing in animals occurred under the scab. Microscopically, in 3 days, there were signs of the beginning of the re-epithelialization process in the form of thickening of epidermis edges due to proliferative activity of cells of the basal layer. According to semi-quantitative analysis, the indicator of re-epithelialization degree showed no significant difference between the groups (Fig. 1). Wound cavities in animals of the control group were filled predominantly with fibrin fibers and elements of inflammation, in animals of the experimental group – with young granulation tissue (Fig. 2). Semi-quantitative analysis also showed significant differences in the cellular and extracellular composition of wound contents. The number of PMNLs was 1.4 times less in the experimental group compared to the control group (Fig. 1). At the same time, the number of fibroblasts was 1.82 times greater, newly formed vessels were 1.4 times greater, and collagen fibers were 2 times greater than in the control group ($p < 0.05$).

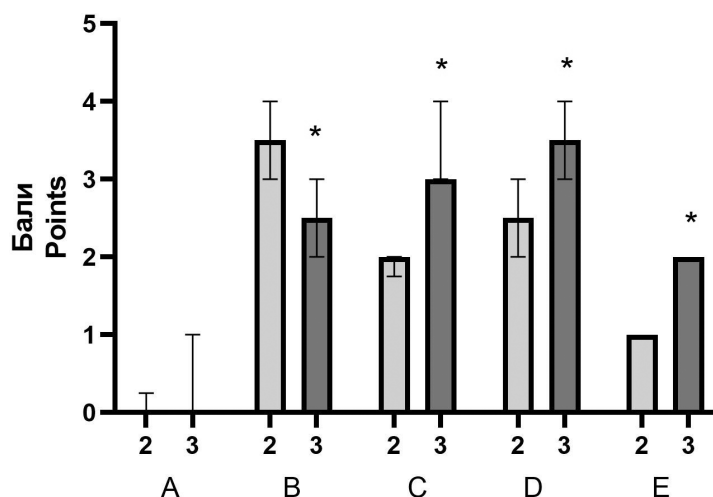


Рис. 1. Результати напівкількісного гістологічного аналізу: **A** – ступінь реепітелізації, **B** – поліморфноядерні лейкоцити, **C** – фібробласти, **D** – нові судини, **E** – новий колаген; 2 – контрольна група, 3 – експериментальна група; відмінності значущі порівняно з контрольною групою (*), ($p < 0,05$); стовпчики та смуги похибок представляють медіанні значення та міжквартильний інтервал для кожного показника ($n = 6$)

Fig. 1. Results of semi-quantitative histologic analysis: **A** – re-epithelialization degree, **B** – polymorphonuclear leucocytes, **C** – fibroblasts, **D** – new vessels, **E** – new collagen; 2 – control group, 3 – experimental group; differences are significant relative to the control group (*), ($p < 0.05$); bars and error bars represent median values and interquartile range for each indicator ($n = 6$)

Наше дослідження показало, що під впливом ФБМ терапії на 3-тю добу експерименту рівень IL-8 у сироватці крові тварин експериментальної групи збільшився в 1,93 разу ($p = 0,00610$) порівняно з щурами з ранами без ФБМ терапії (рис. 3A). Концентрація VEGF у сироватці крові тварин контрольної групи та групи з ФБМ збільшилася порівняно з інтактними тваринами у 2,05 разу ($p = 0,00342$) та в 1,92 разу ($p = 0,00853$) відповідно (рис. 3B). У той же час достовірних відмінностей у рівнях цього цитокіну

Our study showed that under the influence of PBM therapy on day 3 of the experiment, the serum IL-8 level of animals in the experimental group increased 1.93-fold ($p = 0.00610$) compared to rats with wounds without PBM therapy (Fig. 3A). The concentration of VEGF in the serum of animals in the control group and the group with PBM increased compared to intact animals by 2.05-fold ($p = 0.00342$) and 1.92-fold ($p = 0.00853$), respectively (Fig. 3B). At the same time, there were no significant differences in the levels of this cytokine in the

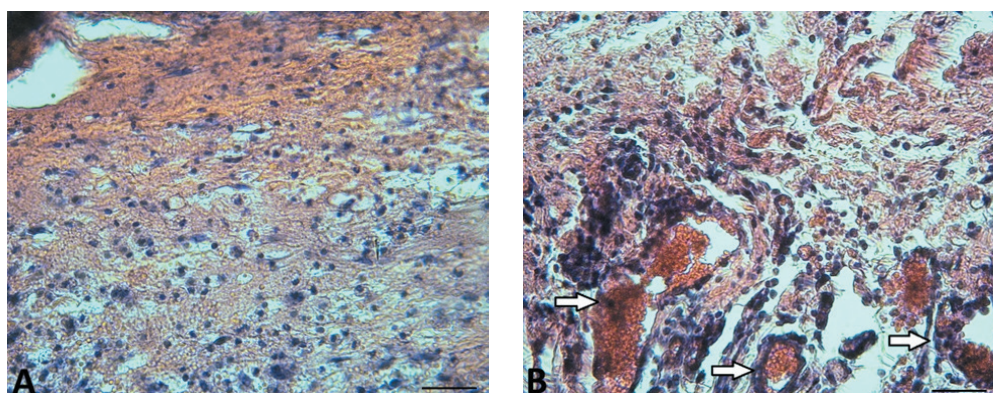


Рис. 2. Ділянки ран через 3 дні у тварини: **А** – контрольна група (елементи запалення і поодинокі фібробласти на тлі ниток фібрину), **В** – експериментальна група (молода грануляційна тканина з новоутвореними повнокровними судинами (стрілки)); гематоксилін і еозин; шкала бар 50 мкм

Fig. 2. Wound sections after 3 days in an animal: **A** – control group (inflammatory elements and single fibroblasts on the background of fibrin threads), **B** – experimental group (young granulation tissue with newly formed full blood vessels (arrows)); hematoxylin and eosin; scale bar 50 μm

в контрольній і експериментальній групах на 3-й день після операції не було. У тварин, ранові дефекти яких піддавалися ФБМ терапії, на 3-тю добу експерименту спостерігалось збільшення сироваткового рівня PIIINP у 1,30 разу ($p = 0,04944$) порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи (рис. 3С). Водночас концентрація PIIINP у контрольній групі та в групі тварин із ФБМ збільшилася порівняно з інтактними тваринами в 1,72 разу ($p = 0,00713$) та 2,24 разу ($p = 0,00021$) відповідно.

control and experimental groups on day 3 after surgery. Animals whose wound defects were treated with PBM showed a 1.30-fold ($p = 0.04944$) increase in serum PIIINP levels on the 3rd day of the experiment compared to those of control group animals (Fig. 3C). At the same time, the concentration of PIIINP in the control group and the group of animals with PBM increased compared to intact animals by 1.72-fold ($p = 0.00713$) and 2.24-fold ($p = 0.00021$), respectively.

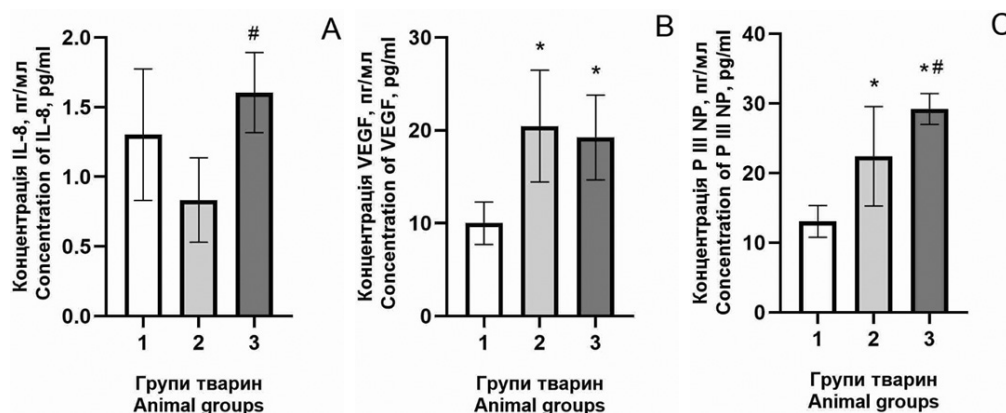


Рис. 3. Зміна рівнів досліджуваних показників у сироватці крові тварин: **А** – IL-8, **В** – VEGF, **С** – PIIINP; 1 – інтактна група, 2 – контрольна група, 3 – експериментальна група; відмінності значущі порівняно з інтактною групою (*) та з контрольною групою (#), ($p < 0,05$); смуги похибок представляють стандартну похибку середнього арифметичного для кожного індикатора ($n = 6$)

Fig. 3. Changing the levels of the studied indicators in the blood serum of animals: **A** – IL-8, **B** – VEGF, **C** – PIIINP;

1 – intact group, 2 – control group, 3 – experimental group; differences are significant relative to intact animals (*) and the control group (#), ($p < 0.05$); the error bars represent the standard error of the arithmetic mean for each indicator ($n = 6$)

ОБГОВОРЕННЯ

Хронічні рани характеризуються хронічним запаленням, яке тісно пов'язане з імунною відповіддю. Оскільки запалення визначає перебіг загоєння ран, ми зосередилися на вивченні ефектів ФБМ терапії на цьому етапі. Раніше були продемонстровані протизапальні ефекти ФБМ терапії [20]. Також було показано, що ФБМ терапія *in vitro* стимулює мононуклеарні клітини

DISCUSSION

Chronic wounds are characterized by chronic inflammation, which is closely linked to the immune response. Since inflammation determines the progression of wound healing, we focused on studying the effects of PBM therapy at this stage. The anti-inflammatory effects of PBM therapy have been previously demonstrated [20]. It has also been shown that PBM therapy *in vitro* stimulates

периферичної крові людини до синтезу прозапальних цитокінів, включаючи хемокіни [21].

У нашому дослідженні застосування ФБМ терапії призвело до підвищення рівня прозапального IL-8. Відомо, що IL-8, разом з TNF- α та MMP-2, ефективно залучає нейтрофіли та активує макрофаги у фазі запалення [22]. IL-8 може сприяти ангіогенезу та міграції фібробластів [23]. У літературі показано, що ФБМ спричинила збільшення вмісту IL-8 у супернатанті в культивованому аналогу людської шкіри [24].

Взаємодія між ангіогенезом та ініціацією запалення відіграє синергічну роль у загоєнні ран. Доведено, що пацієнти з хронічними ранами, які довго не загоюються, мають аномально низький рівень VEGF, що призводить до затримки ангіогенезу [11]. У нашому дослідженні ФБМ терапія не вплинула на експресію VEGF. У літературі продемонстровано збільшення концентрації VEGF на 3-й день після впливу ФБМ у старих щурів з ранами [25]. Також підвищена експресія VEGF була виявлена при використанні ФБМ під час загоєння ран у щурів, однак різниця не була статистично значущою серед досліджуваних груп [26]. В іншому дослідженні було показано, що вплив лазерної терапії 660 нм на експресію VEGF під час загоєння опіків у щурів залежить від щільності енергії. Лазерна обробка ФБМ за дозою 25 Дж/см² збільшувала експресію VEGF, тоді як доза 12,5 Дж/см² не мала жодного ефекту [27].

У нашій роботі також досліджували PIIINP як показник репаративних процесів [28]. Відомо, що пропептиди колагену можуть слугувати показниками як синтезу колагену, так і його деградації [29]. Застосування ФБМ терапії в нашому дослідженні призвело до незначного підвищення рівня PIIINP у сироватці крові тварин експериментальної групи.

Гістологічний аналіз показав меншу кількість запального інфільтрату, більше новоутворених судин і колагенових волокон у зразках ран тварин експериментальної групи порівняно зі зразками ран тварин контрольної групи.

На ангіогенез впливають безліч чинників. І часто збалансованість впливу різних чинників має набагато більше значення, ніж зміни одного з них. Ймовірно, цим можна пояснити більшу кількість новоутворених судин у зразках ран тварин експериментальної групи у нашому дослідженні, незважаючи на відсутність впливу ФБМ терапії на рівень VEGF.

При аналізі отриманих даних необхідно враховувати, що рановий процес регулюється багатьма факторами, які характеризують безліч пов'язаних між собою регуляторних шляхів. Причому багато факторів можуть змінювати свою дію на протилежну в різних умовах. Так, наприклад, класичний прозапальний IL-1 у певних умовах змінює свою активність на профібротичну. Аналогічно відбувається з IL-8 та іншими цитокінами. Моноцити можуть піддаватися активації різного типу, яка змінює їхню функціональну активність. Тому в нашій роботі проводили дослідження за схемою: вплив (ФБМ) – регуляція – результат (гістологія). Експериментально доведено, що ФБМ дає протизапальний та профібротичний ефект. Однак, конкретні механізми дії ФБМ терапії ще тільки вивчаються. Отримані нами дані та дані інших дослідників дають змогу припустити,

human peripheral blood mononuclear cells to synthesize pro-inflammatory cytokines, including chemokines [21].

In our study, the use of PBM therapy resulted in increased levels of pro-inflammatory IL-8. IL-8, along with TNF- α and MMP-2, are known to be effective in attracting neutrophils and activating macrophages in the inflammatory phase [22]. IL-8 may promote angiogenesis and fibroblast migration [23]. The literature indicates that PBM induces an increase in IL-8 content in the supernatant of cultured human skin analogs [24].

The interaction between angiogenesis and inflammation initiation is synergistic in wound healing. Patients with non-healing chronic wounds have been shown to have abnormally low levels of VEGF, resulting in delayed angiogenesis [11]. In our study, PBM therapy did not affect VEGF expression. The literature has demonstrated an increase in VEGF concentration on day 3 after exposure to PBM in old rats with wounds [25]. Increased expression of VEGF was found with the use of PBM in wound healing in rats, but the difference was not statistically significant among the studied groups [26]. In another study, the effect of 660 nm laser therapy on VEGF expression during burn healing in rats was shown to be energy density dependent. PBM laser treatment at 25 J/cm² increased VEGF expression, whereas a dose of 12.5 J/cm² had no effect [27].

In our work, PIIINP was also studied as an indicator of reparative processes [28]. It is known that collagen propeptides can serve as indicators of both collagen synthesis and degradation [29]. The application of PBM therapy in our study resulted in a slight increase in the levels of PIIINPs in the serum of animals in the experimental group.

Histological analysis demonstrated less inflammatory infiltrate, more newly formed vessels, and collagen fibers in the wound samples of the experimental group animals compared to the wound samples of the control group animals.

Many factors influence angiogenesis. And often, the balance of the different factors is much more important than changes in one of them. This may explain the greater number of newly formed vessels in the wound samples of the experimental group in our study, despite the absence of an effect of PBM therapy on VEGF levels.

When analyzing the data obtained, it is necessary to consider that the wound process is regulated by numerous factors that characterize multiple interconnected regulatory pathways. Moreover, many factors can reverse their effect in different conditions. For example, the classic proinflammatory IL-1 changes its activity to profibrotic under certain conditions. The same is true for IL-8 and other cytokines. Monocytes can be subjected to different types of activation, which changes their functional activity. Therefore, in our work, we conducted research according to the following scheme: exposure (PBM) – regulation – result (histology). PBM has been experimentally proven to have anti-inflammatory and profibrotic effects. However, the specific mechanisms of action of PBM therapy are still being studied. Our findings and those of other researchers suggest that the PBM effect is multifactorial and helps to balance regulatory mechanisms. It is their imbalance that is the main reason for the chronicity of the process. Thus, this assumption can be used as a working

що дія ФБМ є багатофакторною та сприяє збалансуванню регуляторних механізмів. Саме їхній дисбаланс є основною причиною хронізації процесу. Таким чином, це припущення можна використовувати як робочу гіпотезу під час подальших досліджень. А факт нормалізації (поліпшення) структури тканини після впливу ФБМ терапії, оптимізованої за термінами і дозою, може знайти практичне застосування вже зараз.

ВИСНОВКИ

На моделі хронічної рани ішемічного типу на стадії запалення була показана роль експресії IL-8, VEGF і PIINP у хронізації ранового процесу.

Показано, що використання ФБМ терапії дає змогу коригувати порушення репаративних процесів ран. Так, спостерігається збільшення рівнів IL-8 і PIINP порівняно з аналогічними показниками тварин контрольної групи при наступних параметрах ФБМ терапії: довжина хвилі 660 нм, щільність енергії 1 Дж/см², потужність 50 мВт.

ФБМ терапія сприяє більш швидкому переходу репаративного процесу в наступну фазу загоєння. Гістологічний аналіз підтверджує зменшення запалення, демонструючи більш інтенсивний ангіогенез і фібрилогенез у зразках ран групи тварин, які отримували ФБМ терапію, порівняно зі зразками ран тварин контрольної групи.

Отримані результати можуть стати основою для розробки немедикаментозних методів корекції ранового процесу, що дають змогу знизити ймовірність розвитку хронічних ран.

hypothesis for further research. And the fact of normalization (improvement) of the tissue structure after exposure to PBM therapy, optimized in terms of timing and dose, can find practical application right now.

CONCLUSIONS

The role of IL-8, VEGF, and PIINP expression in chronic wound chronicization was shown in a model of chronic ischemic wound at the inflammation stage.

It has been shown that the use of PBM therapy can correct wound reparative disorders. Thus, there is an increase in the levels of IL-8 and PIINP compared to similar indicators of animals in the control group at the parameters of PBM therapy: wavelength 660 nm, energy density 1 J/cm², power 50 mW.

PBM therapy promotes faster progression of the reparative process into the next phase of the healing process. Histologic analysis confirms the reduction of inflammation, demonstrating more intense angiogenesis and fibrillogenesis in wound samples of the animal group in which PBM therapy was applied, compared to wound samples of animals in the control group.

The results obtained can serve as a basis for the development of non-drug methods of wound correction, which can reduce the likelihood of developing chronic wounds.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019. № 29. P. 8–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>
2. Soares Dantas J., Silva C.C.M., Nogueira W.P., de Oliveira E Silva A.C., de Araújo E.M.N.F., da Silva Araújo P., et al. Health-related quality of life predictors in people with chronic wounds. *Journal of Tissue Viability*. 2022. № 31 (4). P. 741–745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.07.017>
3. Селюкова Н.Ю., Мисиюра К.В., Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Залубовська О.І., та ін. Надниркова недостатність у тяжкопоранених чоловіків при бойовій вогнепальній травмі. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2025. № 20 (8). С. 573–579. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1463>
4. Павлов С.Б., Бабенко Н.М., Кумечко М.В., Літвінова О.Б., Комарчук Є.В., Кудревич І.О. Загоєння хронічних ран на стадії ремоделювання: співвідношення гормональних та імунних показників. *Медицина невідкладних станів*. 2024. № 20 (6). С. 470–474. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1758>
5. Stepanskyi D., Ishchenko O., Luo T., Lebreton F., Bennett J.W., Kovalenko I., et al. Phenotypic and genomic analysis of bacteria from war wounds in Dnipro, Ukraine. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2024. № 6 (3). dlac090. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae090>
6. Mathioudaki E., Rallis M., Politopoulos K., Alexandratou E. Photobiomodulation and Wound Healing: Low-Level Laser Therapy at 661 nm in a Scratch Assay Keratinocyte Model. *Annals of Biomedical Engineering*. 2024. № 52 (2). P. 376–385. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03384-x>
7. Frankowski D.W., Ferrucci L., Arany P.R., Bowers D., Eells J.T., Gonzalez-Lima F., et al. Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. *GeroScience*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01505-z>
8. Zein R., Selting W., Hamblin M.R. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *Journal of Biomedical Optics*. 2018. № 23 (12). P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.12.120901>

REFERENCES

1. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., Soljak M., Upton Z., Schmidtchen A., et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005>
2. Soares Dantas J., Silva CCM, Nogueira WP, de Oliveira E Silva AC, de Araújo EMNF, da Silva Araújo P, et al. Health-related quality of life predictors in people with chronic wounds. *Journal of Tissue Viability*. 2022;31(4):741–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.07.017>
3. Seliukova N, Misiura K, Khoroshun E, Makarov V, Nehoduiko V, Zalyubovska O, et al. Adrenal insufficiency in severely wounded men with combat gunshot injury. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;20(8):573–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1463>
4. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Komarchuk I, Kudrevych I. Healing of chronic wounds at the remodeling stage: the ratio of hormonal and immune parameters. *Emergency Medicine*. 2024;20(6):470–4. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.6.2024.1758>
5. Stepanskyi D, Ishchenko O, Luo T, Lebreton F, Bennett JW, Kovalenko I, et al. Phenotypic and genomic analysis of bacteria from war wounds in Dnipro, Ukraine. *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2024;6(3):dlac090. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlae090>
6. Mathioudaki E, Rallis M, Politopoulos K, Alexandratou E. Photobiomodulation and Wound Healing: Low-Level Laser Therapy at 661 nm in a Scratch Assay Keratinocyte Model. *Annals of Biomedical Engineering*. 2024;52(2):376–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-023-03384-x>
7. Frankowski DW, Ferrucci L, Arany PR, Bowers D, Eells JT, Gonzalez-Lima F, et al. Light buckets and laser beams: mechanisms and applications of photobiomodulation (PBM) therapy. *GeroScience*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-025-01505-z>
8. Zein R, Selting W, Hamblin MR. Review of light parameters and photobiomodulation efficacy: dive into complexity. *Journal of Biomedical Optics*. 2018;23(12):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.23.12.120901>

9. Litvinova O., Kumetchko M., Pavlov S., Babenko N., Kolisnyk I. Problems of healing soft tissue injuries. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. № 13 (1). P. 1–13. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):1-13)
10. Joorabloo A., Liu T. Recent advances in nanomedicines for regulation of macrophages in wound healing. *Journal of nanobiotechnology*. 2022. № 20 (1). 407 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01616-1>
11. Wong R.S.Y., Tan T., Pang A.S.R., Srinivasan D.K. The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Exploration of Immunology*. 2025. № 5. 1003183 p. DOI: <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003183>
12. Pavlov S.B., Tamm T.I., Komisova T.Y., Babenko N.M., Kumechko M.V., Litvinova O.B. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023. № 2. P. 34–39. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.6](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.6)
13. Jiang W.G., Sanders A.J., Ruge F., Harding K.G. Influence of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors on the migration of human keratinocytes, the role of PLC-γ and potential clinical implications. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012. № 3 (2). P. 231–236. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2011.402>
14. Karsdal M., Cox T.R., Parker A.L., Willumsen N., Sand J.M.B., Jenkins G., et al. Advances in Extracellular Matrix-Associated Diagnostics and Therapeutics. *Journal of clinical medicine*. 2025. № 14 (6). 1856. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14061856>
15. Larsen J.B., Knudsen C.S., Parkner T. Procollagen III, N-terminal propeptide (PIIINP): establishment of reference intervals in Northern European adults and children using the MAGLUMI 800 chemiluminescence immunoassay. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2021. № 81 (5). P. 389–393. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1929444>
16. Shi Z., Yao C., Shui Y., Li S., Yan H. Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. *Frontiers in Physiology*. 2023. № 14. 1284981 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
17. Bang F.S., Leeberg V., Ding M., Dreyer C.H. The effect of VEGF stimulation in diabetic foot ulcers: A systematic review. *Wound repair and regeneration*. 2024. № 32 (4). P. 384–392. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.13171>
18. Pavlov S., Babenko N., Kumetchko M., Litvinova O., Mikhaylov R. Features of metabolism in chronic wound remodelling. *Scripta Medica*. 2024. № 55 (1). P. 53–61 DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed55-48179>
19. Gal P., Kilik R., Mokry M., Vidsinsky B., Vasilenko T., Mozes S., et al. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid-treated and diabetic rats: standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessments. *Veterinárni medicína*. 2008. № 53 (12). P. 652–659. DOI: <https://doi.org/10.17221/1973-VETMED>
20. Shamloo S., Defensor E., Ciari P., Ogawa G., Vidano L., Lin J.S., et al. The anti-inflammatory effects of photobiomodulation are mediated by cytokines: Evidence from a mouse model of inflammation. *Frontiers in neuroscience*. 2023. № 17. 1150156 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1150156>
21. Pasternak-Mnich K., Kujawa J., Agier J., Kozłowska E. Impact of photobiomodulation therapy on pro-inflammation functionality of human peripheral blood mononuclear cells – a preliminary study. *Scientific reports*. 2024. № 14(1). 23111 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74533-y>
22. Komi D.E.A., Khomtchouk K., Santa Maria P.L. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020. № 58(3). P. 298–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08729-w>
23. Matsui C., Koide H., Ikeda T., Ikegami T., Yamamoto T., Escandón J.M., et al. Cytokines released from human adipose tissue-derived stem cells by bFGF stimulation: Effects of IL-8 and CXCL-1 on wound healing. *Regenerative Therapy*. 2024. № 26. P. 401–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.06.008>
24. Prindeze N.J., Ardanuy J.G., Carney B.C., Moffatt L.T., Shupp J.W. Photobiomodulation Elicits a Differential Cytokine Response in a Cultured Analogue of Human Skin. *Eplasty*. 2019. № 19. e3. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6404725/>
25. Fiorio F.B., Dos Santos S.A., de Melo Rambo C.S., Dalbosco C.G., Serra A.J., de Melo B.L., et al. Photobiomodulation therapy action in wound repair skin induced in aged rats old: time course of biomarkers inflammatory and repair. *Lasers in Medical Science*. 2017. № 32(8). P. 1769–1782. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2254-2>
26. Otterço A.N., Brassolatti P., Andrade A.L.M., Avó L.R.S., Bossini P.S., Parizotto N.A.E. Effect of photobiomodulation (670 nm) associated with vitamin A on the inflammatory phase of wound healing. *Lasers in Medical Science*. 2018. № 33(9). P. 1867–1874. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2535-4>
9. Litvinova O., Kumetchko M., Pavlov S., Babenko N., Kolisnyk I. Problems of healing soft tissue injuries. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(1):1–13. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):1-13](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):1-13)
10. Joorabloo A, Liu T. Recent advances in nanomedicines for regulation of macrophages in wound healing. *Journal of nanobiotechnology*. 2022;20(1):407. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01616-1>
11. Wong RSY, Tan T, Pang ASR, Srinivasan DK. The role of cytokines in wound healing: from mechanistic insights to therapeutic applications. *Exploration of Immunology*. 2025;5:1003183. DOI: <https://doi.org/10.37349/ei.2025.1003183>
12. Pavlov SB, Tamm TI, Komisova TY, Babenko NM, Kumechko MV, Litvinova O.B. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023;2:34–9. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.6](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.6)
13. Jiang WG, Sanders AJ, Ruge F, Harding KG. Influence of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors on the migration of human keratinocytes, the role of PLC-γ and potential clinical implications. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;3(2):231–6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2011.402>
14. Karsdal M, Cox TR, Parker AL, Willumsen N, Sand JMB, Jenkins G, et al. Advances in Extracellular Matrix-Associated Diagnostics and Therapeutics. *Journal of clinical medicine*. 2025;14(6):1856. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14061856>
15. Larsen JB, Knudsen CS, Parkner T. Procollagen III, N-terminal propeptide (PIIINP): establishment of reference intervals in Northern European adults and children using the MAGLUMI 800 chemiluminescence immunoassay. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2021;81(5):389–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365513.2021.1929444>
16. Shi Z, Yao C, Shui Y, Li S, Yan H. Research progress on the mechanism of angiogenesis in wound repair and regeneration. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1284981. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1284981>
17. Bang FS, Leeberg V, Ding M, Dreyer CH. The effect of VEGF stimulation in diabetic foot ulcers: A systematic review. *Wound repair and regeneration*. 2024;32(4):384–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/wrr.13171>
18. Pavlov S, Babenko N, Kumetchko M, Litvinova O, Mikhaylov R. Features of metabolism in chronic wound remodelling. *Scripta Medica*. 2024;55(1):53–61. DOI: <https://doi.org/10.5937/scriptamed55-48179>
19. Gal P, Kilik R, Mokry M, Vidsinsky B, Vasilenko T, Mozes S, et al. Simple method of open skin wound healing model in corticosteroid-treated and diabetic rats: standardization of semi-quantitative and quantitative histological assessments. *Veterinárni medicína*. 2008;53(12):652–9. DOI: <https://doi.org/10.17221/1973-VETMED>
20. Shamloo S, Defensor E, Ciari P, Ogawa G, Vidano L, Lin JS, et al. The anti-inflammatory effects of photobiomodulation are mediated by cytokines: Evidence from a mouse model of inflammation. *Frontiers in neuroscience*. 2023;17:1150156. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1150156>
21. Pasternak-Mnich K., Kujawa J., Agier J., Kozłowska E. Impact of photobiomodulation therapy on pro-inflammation functionality of human peripheral blood mononuclear cells – a preliminary study. *Scientific reports*. 2024;14(1):23111. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74533-y>
22. Komi DEA, Khomtchouk K, Santa Maria PL. A Review of the Contribution of Mast Cells in Wound Healing: Involved Molecular and Cellular Mechanisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020;58(3):298–312. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08729-w>
23. Matsui C, Koide H, Ikeda T, Ikegami T, Yamamoto T, Escandón JM, et al. Cytokines released from human adipose tissue-derived stem cells by bFGF stimulation: Effects of IL-8 and CXCL-1 on wound healing. *Regenerative Therapy*. 2024;26:401–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.06.008>
24. Prindeze NJ, Ardanuy JG, Carney BC, Moffatt LT, Shupp JW. Photobiomodulation Elicits a Differential Cytokine Response in a Cultured Analogue of Human Skin. *Eplasty*. 2019;19:e3. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6404725/>
25. Fiorio FB, Dos Santos SA, de Melo Rambo CS, Dalbosco CG, Serra AJ, de Melo BL, et al. Photobiomodulation therapy action in wound repair skin induced in aged rats old: time course of biomarkers inflammatory and repair. *Lasers in Medical Science*. 2017;32(8):1769–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-017-2254-2>
26. Otterço AN, Brassolatti P, Andrade ALM, Avó LRS, Bossini PS, Parizotto NAE. Effect of photobiomodulation (670 nm) associated with vitamin A on the inflammatory phase of wound healing. *Lasers in Medical Science*. 2018;33(9):1867–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2535-4>

27. Brassolatti P., Bossini P.S., Oliveira M.C., Kido H.W., Tim C.R., Almeida-Lopes L., et al. Comparative effects of two different doses of low-level laser therapy on wound healing third-degree burns in rats. *Microscopy Research and Technique*. 2016. № 79(4). P. 313–320. DOI: <https://doi.org/10.1002/jemt.22632>
28. Saleh N.Y., Aboelghar H.M., Salem S.S., Soliman S.E., Elian D.M. Relation of Procollagen Type III Amino Terminal Propeptide Level to Sepsis Severity in Pediatrics. *Children (Basel)*. 2021. № 8(9). 791 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8090791>
29. Singh D., Rai V., Agrawal D.K. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2023. № 7(1). P. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.26502/fccm.92920302>

27. Brassolatti P., Bossini PS, Oliveira MC, Kido HW, Tim CR, Almeida-Lopes L., et al. Comparative effects of two different doses of low-level laser therapy on wound healing third-degree burns in rats. *Microscopy Research and Technique*. 2016;79(4):313–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/jemt.22632>
28. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Soliman SE, Elian DM. Relation of Procollagen Type III Amino Terminal Propeptide Level to Sepsis Severity in Pediatrics. *Children (Basel)*. 2021;8(9):791. DOI: <https://doi.org/10.3390/children8090791>
29. Singh D, Rai V, Agrawal DK. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration. *Cardiology and Cardiovascular Medicine*. 2023;7(1):5–16. DOI: <https://doi.org/10.26502/fccm.92920302>

Перспективи подальших досліджень

Під час використання ФБМ терапії в лікуванні ран слід розглядати різні оптичні властивості та параметри, які можуть вплинути на її застосування. Отримані дані сприятимуть розробці клінічних рекомендацій щодо загоєння ран, що підвищить точність і відтворюваність терапевтичних ефектів ФБМ.

Конфлікт інтересів

Автори засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Ця робота фінансувалася Міністерством охорони здоров'я України за рахунок коштів державного бюджету. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Активізація репаративних процесів хронічних ран за допомогою іммобілізованих на гідрогелях біоматеріалів та фотобіомодуляційної терапії»; номер державної реєстрації 0124U000579; прикладна; термін виконання: 2024–2026 рр.; керівник – доктор медичних наук, професор Р.С. Шевченко.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Кумечко Марина Валентинівна – науковий співробітник кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, 61022, Україна;
e-mail: cndl@med.edu.ua
моб.: +38 (050) 575-14-56

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання статті.

Бабенко Наталія Михайлівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Біологія», провідний науковий співробітник кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: natali_babenko@ukr.net
моб.: +38 (066) 274-25-80

Prospects for further research

When using PBM therapy in wound treatment, various optical properties and parameters that may affect its application should be considered. The data obtained will contribute to the development of clinical guidelines for wound healing, which will increase the accuracy and reproducibility of the therapeutic effects of PBM.

Conflict of interest

The authors certify that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the provided materials, or who sponsored the conducted research.

Funding information

This work was supported by the Ministry of Health of Ukraine from the state budget. The study is a fragment of scientific research work of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, «Activation of reparative processes of chronic wounds using biomaterials immobilized on hydrogels and photobiomodulation therapy»; state registration No. 0124U000579; applied; deadline: 2024–2026; Head – Doctor of Medical Sciences, Professor R.S. Shevchenko.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kumechko Maryna Valentynivna – Researcher at the Department of Surgery No. 4 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: cndl@med.edu.ua
tel.: +38 (050) 575-14-56

Author's contribution: formulating the work objective, conducting experimental studies, analyzing the data obtained and their statistical processing, writing an article.

Babenko Nataliia Mykhailivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Biology», Leading Researcher at the Department of Surgery No. 4 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: natali_babenko@ukr.net
tel.: +38 (066) 274-25-80

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, формулювання висновків, написання статті, остаточне затвердження статті.

Павлов Сергій Борисович – доктор біологічних наук, професор, головний науковий співробітник кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: psb@ua.fm
моб.: +38 (067) 902-70-02

Внесок автора: формулювання мети роботи, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Літвінова Ольга Борисівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Біологія», провідний науковий співробітник кафедри хірургії № 5 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o-b-l@i.ua
моб.: +38 (096) 501-77-40

Внесок автора: проведення гістологічних досліджень, написання статті, остаточне затвердження статті.

Торяник Інна Іванівна – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник лабораторії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 14, м. Харків, 61057, Україна;
e-mail: kamysh_in@ukr.net
моб.: +38 (050) 023-31-98

Внесок автора: аналіз літературних джерел, формулювання мети, методів дослідження, остаточне затвердження статті.

Бабасва Ольга Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики та судово-медичної токсикології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, 61022, Україна;
e-mail: olgababaeva0805@gmail.com
моб.: +38 (098) 465-85-75

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, формулювання висновків, редагування статті.

Author's contribution: participation in experimental research, analyzing the data obtained, formulating conclusions, writing the article, final approval of the article.

Pavlov Serhii Borysovych – Doctor of Biological Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery № 4 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: psb@ua.fm
tel.: +38 (067) 902-70-02

Author's contribution: formulating the work objective, formulating conclusions, editing the article, final approval of the article.

Litvinova Olha Borysivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Biology», Leading Researcher at the Department of Surgery No. 5 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o-b-l@i.ua
tel.: +38 (096) 501-77-40

Author's contribution: conducting histological studies, writing the article, final approval of the article.

Torianyk Inna Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Antimicrobial Agents of the State Institution «I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 14 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61057;
e-mail: kamysh_in@ukr.net
tel.: +38 (050) 023-31-98

Author's contribution: analysis of literary sources, formulating the work objective, research methods, final approval of the article.

Babaieva Olha Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Forensic Toxicology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olgababaeva0805@gmail.com
tel.: +38 (098) 465-85-75

Author's contribution: participation in experimental research, formulating conclusions, editing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
21.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-06>
УДК: 616.132-002-053.2(676.5)



Ехокардіографічний скринінг на ревматичну хворобу серця серед сільських школярів Камеруну

Тантчу Чумі Жак Кабрал,  <https://orcid.org/0009-0000-3835-7126>, e-mail: tantchouj@yahoo.fr

Кардіологічний центр Католицької загальної лікарні Св. Єлизавети,
Шісонг, Кумбо, Камерун

Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in rural cameroonian school children

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral,  <https://orcid.org/0009-0000-3835-7126>, e-mail: tantchouj@yahoo.fr

Cardiac Centre of the St. Elizabeth Catholic General Hospital,
Shisong, Kumbo, Cameroon

Ключові слова:

ревматична хвороба серця, школа, діти.

Для кореспонденції:

Тантчу Чумі Жак Кабрал
Кардіологічний центр Католицької
загальної лікарні Св. Єлизавети, Шісонг,
Північно-Західний регіон, м. Кумбо,
Камерун;
e-mail: tantchouj@yahoo.fr

© Тантчу Чумі Жак Кабрал, 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматична хвороба серця і надалі залишається суттєвою причиною захворюваності та смертності в країнах, що розвиваються. Зусилля зі зниження частоти ревматичної гарячки та тяжкості перебігу ревматичної хвороби серця включають зменшення контакту з β -гемолітичним стрептококом групи А (так звана примордіальна профілактика), своєчасне лікування стрептококового фарингіту (первинна профілактика) та запобігання рецидивам ревматичної гарячки.

Мета роботи – встановити поширеність ревматичної хвороби серця серед школярів у сільській місцевості шляхом проведення ехокардіографічного обстеження.

Матеріали та методи. Було проведено поперечне ехокардіографічне обстеження на базі шкіл в окрузі Буї, Камерун. Загалом до дослідження випадковим чином було відібрано 1027 учнів із трьох початкових шкіл. У першій школі обстежено 435 дітей, у другій – 350, у третій – 242 дитини. Усім учням кожної школи було виконано ехокардіографію з оцінкою наявності ревматичної хвороби серця згідно з критеріями Всесвітньої федерації серця.

Результати. Результати дослідження показали, що серед 1027 обстежених дітей 807 були дівчата, це становить 78,5% вибірки. Вік дітей коливався від 5 до 14 років, середній вік – $8,4 \pm 3$ роки. Відповідно до класифікації Всесвітньої федерації серця, достовірну ревматичну хворобу серця виявлено у 10 дітей, що відповідає поширеності 9,7‰: патологічну мітральну регургітацію в поєднанні з принаймні двома морфологічними ознаками ревматичного ураження мітрального клапана було діагностовано у 4 хлопчиків і 4 дівчат; патологічну аортальну регургітацію – у двох дівчат. Нормальні ехокардіографічні показники при наявності ізольованих морфологічних ознак ревматичного ураження мітрального клапана спостерігались у 19 дівчат і 15 хлопчиків. У однієї дівчинки з тяжкою мітральною регургітацією були клінічні симптоми, решта пацієнтів залишались безсимптомними. Усі діти походили з родин із низьким соціально-економічним статусом, і 31,2% мали в анамнезі повторні ангіни.

Висновки. Поширеність ревматичної хвороби серця, а також частота вроджених вад серця в дослідженій популяції практично не відрізняються від показників, наведених в інших дослідженнях, проведених у країнах субсахарської Африки. Подібні обстеження доцільно проводити й в інших регіонах Камеруну серед старших вікових груп для кращого розуміння епідеміології захворювання в цій країні.

Для цитування:

Тантчу Чумі Жак Кабрал. Ехокардіографічний скринінг на ревматичну хворобу серця серед сільських школярів Камеруну. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 377–384. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-06>

Keywords:

rheumatic heart disease, school, children.

ABSTRACT

Background. Rheumatic heart disease remains a source of substantial morbidity and mortality in developing countries. Efforts to decrease the incidence of rheumatic fever and the severity of rheumatic heart disease involve reduced exposure to group A streptococcus (sometimes termed primordial prevention), appropriate treatment of streptococcal pharyngitis (primary prevention), and prevention of rheumatic fever recurrence.

For correspondence:

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral
Cardiac centre, St. Elizabeth catholic
general hospital, Shisong;
Kumbo, Northwest Region, Cameroon;
e-mail: tantchouj@yahoo.fr

© Tantchou Tchoumi Jacques Cabral,
2025

Purpose – we aimed to establish the prevalence of rheumatic heart disease in rural school children using echocardiography.

Materials and Methods. School-based echocardiography cross-sectional survey conducted in Bui division, Cameroon. A total of 1027 attendees were randomly selected for the study in three primary schools. The first school had 435, the second 350 and the third 242 children respectively. To all children of each school was done an echocardiogram and rheumatic heart disease was evaluated according to the World Heart Federation criteria.

Results. The results showed that of the 1027 children recruited, 807 were female, representing 78.5% of the population. Children were aged from 5–14 years old with a mean age of 8.4 ± 3 years old. According to the classification of the world heart federation, definite rheumatic heart disease was found in 10 children giving a prevalence of 9.7‰: pathological mitral regurgitation and at least two morphological features of rheumatic heart disease of the mitral valve were found in 4 males and 4 females, pathological aortic regurgitation was found in two females. Normal echocardiographic findings with isolated morphological feature of rheumatic heart disease of the mitral valve was found in 19 females and 15 males. A female with severe mitral regurgitation was symptomatic, the rest of patients asymptomatic. All pupil were coming from a low socio-economic background and 31.2% had a history of repeated sore throat.

Conclusions. The prevalence of rheumatic heart disease as well as the incidence of congenital heart disease in the studied population is almost the same like in other sub-saharan studies. Such investigations should be done in other regions of Cameroon in elder groups to better understand the prevalence of the disease in this country.

For citation:

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in rural cameroonian school children. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;3(54):377–384. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-06>

ВСТУП

Ревматична хвороба серця (РХС) залишається однією з провідних причин серцево-судинної захворюваності та смертності серед молодого населення у країнах із низьким та середнім рівнем доходів. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, станом на 2025 рік РХС уражує близько 55 млн людей у світі та забирає близько 360 000 життів щороку, при цьому понад 90% летальних випадків спостерігається саме в цих регіонах. [1–3]. Хоча інцидентність гострої ревматичної гарячки давно зменшилась у високорозвинених країнах завдяки покращенню санітарних умов, доступу до антибіотиків та програмам первинної профілактики, у багатьох регіонах Африки, Азії та Океанії РХС досі залишається ендемічною хворобою [3, 13].

Пусковим механізмом РХС є гостра ревматична гарячка, автоімунна реакція на інфекцію β -гемолітичним стрептококом групи А, яка призводить до запалення та поступової деструкції серцевих клапанів. Класичні фізикальні методи діагностики (аускультация) виявляють лише частину випадків: до 90% субклінічних уражень залишаються непоміченими без застосування ехокардіографії [14, 18]. Саме тому, починаючи з рекомендацій Всесвітньої федерації серця 2006 року, та їх подальшої ревізії, скринінг школярів за допомогою трансторакальної доплерокардіографії вважається «золотим стандартом» для раннього виявлення РХС у вразливих популяціях [15, 19].

За результатами нещодавнього систематичного огляду та метааналізу в Африці, поширеність латентних форм РХС (за критеріями WHF 2012) у популяції дітей та молоді становить у середньому 25,5 випадки на 1000 осіб (95% ДІ: 18,1–32,9), причому поширеність «достовірних» випадків – 13,1 на 1000 (95% ДІ: 7,7–18,5), а серед школярів – 7,9 на

INTRODUCTION

Rheumatic heart disease (RHD) remains one of the leading causes of cardiovascular morbidity and mortality among young populations in low- and middle-income countries. According to the World Health Organization, by 2025 RHD affects approximately 55 million people worldwide and causes around 360 000 deaths each year, with over 90% of fatalities occurring in these regions [1–3]. Although the incidence of acute rheumatic fever has long declined in high-income countries due to improvements in sanitation, antibiotic access, and primary prevention programs, RHD remains endemic in many parts of Africa, Asia, and Oceania [3, 13].

The inciting event in RHD is acute rheumatic fever, an autoimmune response to infection by group A β -hemolytic Streptococcus that leads to inflammation and progressive destruction of the cardiac valves. Traditional physical diagnostic methods (auscultation) detect only a portion of cases: up to 90% of subclinical lesions remain undetected without echocardiography [14, 18]. Consequently, beginning with the World Heart Federation's 2006 recommendations and their subsequent revisions, school-based screening using transthoracic Doppler echocardiography has been regarded as the «gold standard» for early detection of RHD in vulnerable populations [15, 19].

A recent systematic review and meta-analysis in Africa reported that the prevalence of latent RHD (by WHF 2012 criteria) among children and youth is on average 25.5 cases per 1,000 individuals (95% CI: 18.1–32.9), with the prevalence of «definite» RHD at 13.1 per 1,000 (95% CI: 7.7–18.5), and among schoolchildren 7.9 per 1,000 (95% CI: 4.5–11.4) [5]. Individual studies conducted in Nigeria, Mozambique, and Cambodia have demonstrated variability in these rates ranging from 0.5 to 30.4 ‰, depending on the

1000 (95% ДІ: 4,5–11,4) [5]. Окремі дослідження, проведені в Нігерії, Мозамбіку та Камбоджі, демонструють варіабельність цих показників у межах 0,5–30,4% залежно від рівня соціально-економічного статусу учнів та особливостей методології скринінгу [16, 17]. У всіх регіонах ураження мітрального клапана переважало над аортальним, а нижчий соціально-економічний статус був незалежним предиктором підвищеного ризику РХС.

Зусилля зі зменшення частоти ревматичної гарячки та тяжкості перебігу РХС передбачають зниження контакту із стрептококом групи А (так звана примордіальна профілактика), своєчасне лікування стрептококового фарингіту (первинна профілактика) та запобігання рецидивам ревматичної гарячки (вторинна профілактика) [1, 2].

Оскільки значна частина випадків ревматичної гарячки має субклінічний перебіг, точна діагностика вже наявної РХС є важливою для своєчасного призначення вторинної профілактики. Імовірно, близько 90% випадків РХС є безсимптомними при фізикальному огляді та можуть бути виявлені лише за допомогою ехокардіографії [3, 4].

Незважаючи на те, що в багатьох країнах субсахарської Африки проведено кілька великих шкільних досліджень, у Камеруні до цього часу відсутні документально підтверджені дані про поширеність РХС у сільській місцевості. Особливості географії високогірного регіону Кумбо, обмежений доступ до медичних послуг та високий рівень бідності створюють додаткові перешкоди для своєчасної діагностики та профілактики захворювання.

Мета роботи – визначення поширеності ревматичної хвороби серця серед школярів, які проживають у сільській місцевості Шисонг (округ Буй, Камерун).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перед візитом до відповідних шкіл для проведення скринінгу було надіслано інформаційне повідомлення до адміністрацій шкіл, які, у свою чергу, поінформували вчителів та батьків. У кожній зі шкіл були організовані зустрічі, під час яких дослідницька команда пояснила суть дослідження та відповіла на запитання з метою усунення можливих непорозумінь. У дослідження були включені всі учні трьох шкіл. Усі школярі та їхні батьки надали згоду на участь у скринінговому обстеженні.

Для дослідження використовувалися такі засоби: стетоскоп (Littmann Classic), оглядове ліжко, портативний ехокардіограф (Ехо КГ) (Sonosite MicroMax) із датчиками 3,5 і 5,0 МГц, з функцією імпульсної та безперервної хвильової доплерографії, а також кольорового та тканинного доплера. Медичним персоналом заповнювалася анкета (рис. 1), що містила інформацію про кожну дитину, яка згодом аналізувалася кардіологами Кардіологічного центру. Збір даних включав біографічні відомості (повне ім'я, вік, стать) та анамнез (повторні ангіни, проведене лікування та його тривалість, артрит або артралгія, наявність серцевих чи інших несерцевих захворювань, таких як серпоподібноклітинна анемія, астма, поліомієліт, цукровий діабет).

socio-economic status of the pupils and the specifics of the screening methodology [16, 17]. In all regions, mitral valve involvement predominated over aortic, and lower socio-economic status was an independent predictor of increased RHD risk.

Efforts to decrease the incidence of rheumatic fever and the severity of RHD involve reduced exposure to group A streptococcus (sometimes termed primordial prevention), appropriate treatment of streptococcal pharyngitis (primary prevention), and prevention of RF recurrence (secondary prophylaxis) [1, 2]. Because many cases of RF are subclinical, accurate detection of existing RHD is of importance for appropriate secondary prevention. Probably approximately 90% of cases of RHD are silent on physical examination and detectable only by echocardiography [3, 4].

Despite several large school-based studies conducted in many sub-Saharan African countries, there are, to date, no documented data on the prevalence of RHD in rural Cameroon. The high-altitude geography of the Kumbo region, limited access to healthcare services, and high levels of poverty create additional barriers to timely diagnosis and prevention of the disease.

Objective – we aimed to establish the prevalence of rheumatic heart disease in rural school children living in Shisong (Bui Division, Cameroon).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Prior to visiting the respective schools for the screening exercise, a message was sent to the respective school administrations who informed the teachers as well as parents. Meetings were held in the respective schools during which the research team explained the details of the study and invited questions to clarify any misunderstanding. All the pupils attending the three schools were included. All pupils and parents agree to take part in the exercise. The equipment used were a stethoscope (Littmann classic), an examination bed, a portable device echocardiography (Sonosite MicroMax) equipped with probes of 3.5 and 5 MHz, with pulsed and continuous waves, color and tissue Doppler facilities. A questionnaire was filled by the staff (Figure 1) containing information related to children that was later analysed by the cardiologists of the Cardiac Center. Data collected were biodata (full name, age, sex) and history (recurrent sore throat and the treatment administered and duration, arthritis or arthralgia, heart disease or other non-cardiac diseases: sickle cell anemia, asthma, poliomyelitis, diabetes).



Рис. 1. Персонал заповнює анкету та вимірює життєві показники
Fig. 1. The staff filling the questionnaire and taking the vital signs

Фізикальне обстеження (рис. 2) передбачало систематичну аускультацию серця у трьох положеннях: лежачи на спині, на лівому боці та сидячи. Також проводився пошук ознак ревматичної гарячки. Усі учасники дослідження пройшли трансторакальну доплерокардіографію (рис. 3) з фокусом на серцеві клапани. Оцінювалися відкриття та товщина клапанів, наявність регургітації, вегетацій або кальцифікації, а також стан субклапанного апарату. Первинне обстеження проводив спеціаліст з ультразвукової діагностики, а збережені зображення надалі переглядали три кардіологи Кардіологічного центру.

Physical examination (Figure 2) consisted of systematic cardiac auscultation, in the supine, left lateral and sitting positions. We also looked for signs of rheumatic fever. A transthoracic Doppler echocardiography (Figure 3) focusing on the heart valves was conducted in all pupils included in the study. We studied valvular opening and thickness, looked for regurgitation or the presence of vegetation and valvular calcification, and also studied the subvalvular apparatus. Children were viewed by a sonographer technician and saved images seen later by the three cardiologists of the cardiac center. School-based echocardiography cross-sectional survey conducted in Bui division, Cameroon.



Рис. 2. Персонал перевіряє наявність болю в горлі, стан зубів та інші фізичні критерії гострої ревматичної лихоманки
Fig. 2. The staff checking for sore throat, teeth and other physical criterias of acute rheumatic fever

Поперечне Ехо КГ дослідження, що проводилося на базі шкіл в окрузі Буї, Камерун, охопило загалом 1027 учнів, відібраних випадковим чином із трьох початкових шкіл. У першій школі було обстежено 435 дітей, у другій – 350, у третій – 242 відповідно. Усім дітям проводилася Ехо КГ з подальшою оцінкою наявності ревматичної хвороби серця відповідно до критеріїв Всесвітньої федерації серця (табл. 1) [5].



Рис. 3. Технік виконує ультразвукове дослідження серця
Fig. 3. The technician performing the cardiac ultrasound

A total of 1027 attendees were randomly selected for the study in three primary schools. The first school had 435, the second 350 and the third 242 children respectively. To all children of each school was done an echocardiogram and rheumatic heart disease was evaluated according to the World Heart Federation criterias (Table 1) [5].

Таблиця 1. Критерії Всесвітньої федерації серця для ехокардіографічної діагностики ревматичної хвороби серця (РХС)
Table 1. World Heart Federation's criteria for echocardiographic diagnosis of RHD

Definite RHD Достовірна РХС	
A	Pathological MR and at least two morphological features of RHD of the MV Патологічна МР та щонайменше дві морфологічні ознаки РХС мітрального клапана
B	MS mean gradient ≥ 4 mm Hg (exclude congenital MV anomalies) МС із середнім градієнтом ≥ 4 мм рт. ст. (виключити вроджені аномалії МК)
C	Pathological AR and at least two morphological features of RHD of the AV (exclude bicuspid AV and dilated aortic root) Патологічна АР та щонайменше дві морфологічні ознаки РХС АК (виключити двостулковий АК і дилатацію кореня аорти)
D	Borderline disease of both the aortic and MVs Прикордонні зміни одночасно мітрального та аортального клапанів
Borderline RHD Прикордонна РХС	
A	Two morphological features of RHD of the MV without pathological MR or MS Дві морфологічні ознаки РХС МК без патологічної МР або МС
B	Pathological MR Патологічна МР
C	Pathological AR Патологічна АР
Normal findings Нормальні ознаки	
A	MR not meeting all four Doppler criteria (physiological MR) МР, що не відповідає всім чотирьом доплерівським критеріям (фізіологічна МР)
B	AR not meeting all four Doppler criteria (physiological AR) АР, що не відповідає всім чотирьом доплерівським критеріям (фізіологічна АР)
C	Isolated morphological feature of RHD of MV without regurgitation or stenosis Поодинокі морфологічна ознака РХС МК без регургітації або стенозу
D	Morphological feature of RHD of AV without regurgitation or stenosis Морфологічна ознака РХС АК без регургітації або стенозу
Criteria for Pathological Regurgitation Критерії патологічної регургітації	
MR	Seen in two views, jet length ≥ 2 cm, velocity ≥ 3 m/s, pan-systolic jet У двох проєкціях, довжина струменя ≥ 2 см, швидкість ≥ 3 м/с, пансистолічний струмінь
AR	Seen in two views, jet length ≥ 1 cm, velocity ≥ 3 m/s in early diastole, pan-diastolic jet У двох проєкціях, довжина струменя ≥ 1 см, швидкість ≥ 3 м/с на початку діастолі, пандіастолічний струмінь
Morphological features of RHD Морфологічні ознаки РХС	
MV	AMVL thickening ≥ 3 mm, chordal thickening, restricted leaflet motion, excessive tip motion Потовщення ПМК ≥ 3 мм, потовщення хорд, обмежена рухливість стулок, надмірна рухливість кінчиків
AV	Irregular thickening, coaptation defect, restricted motion, prolapse Нерівномірне потовщення, дефект змикання, обмеження руху, пролапс

Дослідження проводилось із письмової згоди батьків дитини та з дотриманням етичних принципів, заснованих на повазі до прав людини (відповідно до «Етичних принципів медичних досліджень за участю людини» та «Універсальної декларації з біоетики і прав людини» ЮНЕСКО).

The study was conducted in accordance with the written consent of the child's parents and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»)

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження показали, що серед 1027 обстежених дітей 807 були дівчата, що становить 78,5% вибірки. Вік учасників коливався від 5 до 14 років, середній вік становив $8,4 \pm 3$ роки. Відповідно до класифікації Всесвітньої федерації серця, достовірну ревматичну хворобу серця виявлено у 10 дітей (табл. 2), що відповідає поширеності 9,7‰: патологічну мітральну регургітацію з наявністю щонайменше двох морфологічних ознак ревматичного ураження мітрального клапана було діагностовано у 4 хлопчиків і 4 дівчат; патологічну аортальну регургітацію – у двох дівчат.

RESULTS

The results showed that of the 1027 children recruited, 807 were female, representing 78.5% of the population. Children were aged from 5–14 years old with a mean age of 8.4 ± 3 years old. According to the classification of the world heart federation, definite rheumatic heart disease was found in 10 children (Table 2) giving a prevalence of 9,7‰: pathological mitral regurgitation and at least two morphological features of rheumatic heart disease of the mitral valve were found in 4 males and 4 females, pathological aortic regurgitation was found in two females.

Таблиця 2. Результати скринінгу, узагальнені відповідно до критеріїв Всесвітньої федерації серця
Table 2. Results of the screening summarized according to the World Heart Federation

		Male / Чоловік	Female / Жінка
Definite rheumatic heart disease Достовірна ревматична хвороба серця	A-	4	4
	B-		
	C-		2
	D-		
Borderline disease Прикордонна форма хвороби	A-		
	B-		
	C-		
Normal echocardiographical finding Нормальні ехокардіографічні дані	A-		
	B-		
	C-	15	19
	D-		

Нормальні Ехо КГ показники при наявності ізольованих морфологічних змін мітрального клапана, характерних для ревматичного процесу, виявлено у 19 дівчат і 15 хлопчиків. Одна дівчинка з тяжкою мітральною регургітацією мала клінічні симптоми, решта дітей залишалися безсимптомними. Усі учасники дослідження походили з родин із низьким соціально-економічним статусом; 31,2% мали в анамнезі повторні ангіни.

Вроджені вади серця були виявлені у 8 дітей, що становить поширеність 7,8%.

Normal echocardiographic findings with isolated morphological feature of rheumatic heart disease of the mitral valve was found in 19 females and 15 males. A female with severe mitral regurgitation was symptomatic, the rest of patients asymptomatic. All pupils were coming from a low socio-economic background and 31.2% had a history of repeated sore throat. Congenital heart diseases were detected in 8 children giving a prevalence of 7.8%.

ОБГОВОРЕННЯ

Це дослідження є першим документально підтвердженим у Камеруні, проведеним у високогірному регіоні – місті Кумбо. У Сенегалі Аліу Аласан Нгайде та співавт. [6] виявили 10 випадків достовірної ревматичної хвороби серця (РХС), що відповідає загальній поширеності 4,95 на 1000 (95% ДІ: 2,4–9,1). У нашому дослідженні спостерігається значно вища поширеність РХС, що, ймовірно, пояснюється тим, що всі учасники дослідження були з родин із низьким соціально-економічним статусом.

У Ємені поширеність РХС становила 36,5 на 1000 школярів, і І. А. Ба-Саддік та співавт. [7] повідомляли, що це був один із найвищих показників серед усіх шкільних ехокардіографічних скринінгових досліджень у світі. Е. Маріжон та співавт. [8] також відзначили дуже високі показники РХС серед дітей: 79 випадків у Камбоджі та 66 у Мозамбіку, що відповідає рівню поширеності 21,5 на 1000 (95% ДІ: 16,8–26,2) та 30,4 на 1000 (95% ДІ: 23,2–37,6) відповідно.

У всіх згаданих дослідженнях, включно з нашим, у переважній більшості випадків було уражено мітральний клапан. Усі діти з достовірною ревматичною хворобою серця, а також із нормальними ехокардіографічними показниками, але ізольованими морфологічними ознаками РХС, були взяті на вторинну профілактику, яка полягала в щомісячному прийомі пеніциліну всередину, оскільки ін'єкційна форма була фінансово недоступною для більшості батьків [9].

Низький соціально-економічний статус, який часто вважається фактором ризику, підтверджується і в нашій роботі. Всі обстежені учні походили із соціально незахищених верств населення, і поширеність РХС у них була достовірно вищою, ніж серед дітей із середнім або високим соціально-економічним рівнем ($p < 0,04$). Подібні спостереження зробив

DISCUSSION

This study is the first documented in Cameroon, performed in a high altitude area, Kumbo. In Senegal, Aliou Alassane Ngaide et al [6] detected 10 cases of definite RHD and an overall prevalence of 4.95 per 1000 (95% CI 2.4 to 9.1). We really see a higher incidence of the disease in Cameroon, probably because all pupils were coming from low socio-economic background.

In Yemen, the prevalence of RHD was 36.5/1000 school-children, and I A Ba-Saddick et al [7] reported it was one of the highest among school echocardiography surveys in the world. E Marijon et al [8] showed very high rates of rheumatic heart disease in children. They reported that echocardiographic screening detected 79 cases of rheumatic heart disease in Cambodia and 66 cases in Mozambique, corresponding to prevalence rates of 21.5 cases per 1000 (95% CI, 16.8 to 26.2) and 30.4 cases per 1000 (95% CI, 23.2 to 37.6), respectively.

In all studies including the actual one, mitral valve was involved in the great majority of cases. All pupils with definite rheumatic heart disease and normal echocardiographic findings with isolated morphological feature of rheumatic heart disease were put on secondary prophylaxis which consisted of monthly oral penicillin for injections are more expensive for the parents [9].

Low socio-economic status often described as risk factor is confirmed in our work. In the pupils, all had a low socio-economic background prevalence of RHD was significantly higher in children from low socio-economic background, than in children from average to higher socio-economic levels ($p < 0.04$). Similar observations were made by Marijon et al in Mozambique where the prevalence of RHD was significantly higher among pupils attending suburban schools than in urban schools ($p=0.04$).

Маріжон у Мозамбіку, де поширеність РХС була значно вищою серед учнів приміських шкіл порівняно з міськими ($p = 0,04$).

Поширеність вроджених вад серця (ВВС) при народженні вважається відносно стабільною в усьому світі, з регіональними й національними варіаціями, зумовленими генетичними, екологічними та епігенетичними чинниками [10]. Найбільш достовірною вважається оцінка на рівні приблизно 8 на 1000 живонароджених, хоча нещодавній систематичний огляд підкреслив можливі значні відмінності, при цьому найнижчі показники виявлені в Африці, особливо серед бідного населення [11].

У нашому дослідженні вроджені вади серця були виявлені у 8 дітей із 1027, що є новими випадками, і цей показник майже відповідає загальноприйняттю оцінкам. Опитування, проведене в Мозамбіку, дозволило оцінити поширеність ВВС у загальній популяції учнів державних шкіл у місті Мапуту. У п'яти з 2170 дітей виявлено ВВС, що відповідає поширеності 2,3 на 1000, з яких 80% були виявлені вперше [12].

ВИСНОВКИ

Поширеність ревматичної хвороби серця, а також частота вроджених вад серця в дослідженій популяції, є майже аналогічними до показників, наведених в інших дослідженнях у країнах субсахарської Африки. Проведення подібних обстежень в інших регіонах Камеруну серед старших вікових груп є доцільним для кращого розуміння епідеміології цих захворювань у країні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gelaw T.T., Yehuala A.A., Mengste S.Z., Yimer Y.A., Engida H.B., Alem A.T. Two-dimensional and Doppler trans-thoracic echocardiographic patterns of suspected pediatric heart diseases at Tibebe-Ghion Specialized Teaching Hospital and Adinas General Hospital, Bahir Dar, North-west Ethiopia: an experience from an LMIC. *PLoS One*. 2024. Vol. 19, № 3. e0292694. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292694>
2. Rwebembera J., Marangou J., Mwita J.C., et al. 2023 World Heart Federation guidelines for the echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2024. Vol. 21, № 4. P. 250–263. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00940-9>
3. World Health Organization. WHO guideline on the prevention and diagnosis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: World Health Organization; 2024 Oct 29. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/379374>
4. Mapelli M., Zagni P., Calbi V., et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in a Ugandan orphanage: feasibility and outcomes. *Children (Basel)*. 2022. Vol. 9, № 10. 1451.
5. Morais H., da Silva Ferreira H. Prevalence of rheumatic heart disease diagnosed according to the echocardiographic criteria of the World Heart Federation in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2024. Vol. 68. P. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2024.05.025>
6. Ngaidé A.A., Mbaye A., Kane A., et al. Prevalence of rheumatic heart disease in Senegalese school children: a clinical and echocardiographic screening. *Heart Asia*. 2015. Vol. 7, № 2. P. 40–45.
7. Bal H.I., Türkyılmaz İ., Kayalı Ş., et al. Subtle myocardial effects of rheumatic heart disease in children are revealed earlier with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2024. Vol. 66, № 3. P. 346–353.
8. Marijon E., Ou P., Celermajer D.S., et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *New England Journal of Medicine*. 2007. Vol. 357, № 5. P. 470–476.
9. Gutman S.J., Shemesh E., Marwick T.H., Taylor A.J. Echocardiographic screening to determine progression of latent rheumatic heart disease in endemic areas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020. Vol. 15, № 6. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234196>
10. Hoffman J.I., Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 39. P. 1890–1900.

The birth prevalence of CHD is thought to be relatively similar the world over, with variations between regions and countries due to genetic, environmental and epigenetic differences [10].

The estimate of ~8 per 1000 live births is generally accepted as the most reliable, however a recent systematic review emphasized potential significant differences, with the lowest prevalence rate observed in Africa, particularly among lowest-income populations [11]. Congenital heart diseases were detected 8 all new cases out of 1027 children in our study percentage almost in line with the estimate generally accepted. A survey conducted in Mozambique provided an opportunity to assess the prevalence of CHD in the general population of public school children in Maputo. Five children (out of 2170) had CHD giving a prevalence of 2.3 in 1000 of which 80% were newly discovered [12].

CONCLUSIONS

The prevalence of rheumatic heart disease as well as the incidence of congenital heart disease in the studied population is almost the same like in other sub-Saharan studies. Such investigations should be done in other regions of Cameroon in elder groups to better understand the prevalence of the disease in this country.

REFERENCES

1. Gelaw TT, Yehuala AA, Mengste SZ, Yimer YA, Engida HB, Alem AT. Two-dimensional and Doppler trans-thoracic echocardiographic patterns of suspected pediatric heart diseases at Tibebe-Ghion Specialized Teaching Hospital and Adinas General Hospital, Bahir Dar, North-west Ethiopia: an experience from an LMIC. *PLoS One*. 2024;19(3):e0292694. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292694>
2. Rwebembera J, Marangou J, Mwita JC, et al. 2023 World Heart Federation guidelines for the echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(4):250–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00940-9>
3. World Health Organization. WHO guideline on the prevention and diagnosis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: World Health Organization; 2024 Oct 29. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/379374>
4. Mapelli M, Zagni P, Calbi V, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in a Ugandan orphanage: feasibility and outcomes. *Children (Basel)*. 2022;9(10):1451.
5. Morais H, da Silva Ferreira H. Prevalence of rheumatic heart disease diagnosed according to the echocardiographic criteria of the World Heart Federation in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2024;68:73–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2024.05.025>
6. Ngaidé AA, Mbaye A, Kane A, et al. Prevalence of rheumatic heart disease in Senegalese school children: a clinical and echocardiographic screening. *Heart Asia*. 2015;7(2):40–5.
7. Bal HI, Türkyılmaz İ, Kayalı Ş, et al. Subtle myocardial effects of rheumatic heart disease in children are revealed earlier with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Turkish Journal of Pediatrics*. 2024;66(3):346–53.
8. Marijon E, Ou P, Celermajer DS, et al. Prevalence of rheumatic heart disease detected by echocardiographic screening. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(5):470–6.
9. Gutman SJ, Shemesh E, Marwick TH, Taylor AJ. Echocardiographic screening to determine progression of latent rheumatic heart disease in endemic areas: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234196. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234196>
10. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1890–900.

11. van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 58, № 21. P. 2241–2247. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
12. Marijon E., Tivane A., Voicu S., et al. Prevalence of congenital heart disease in schoolchildren of sub-Saharan Africa, Mozambique. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 113. P. 440–441.
13. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report by the Director-General. Seventy-first World Health Assembly (WHA71/25). Geneva: WHO; 2018. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_25-en.pdf
14. Beaton A., Okello E., Lwabi P., Mondo C., McCarter R., Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 25. P. 3127–3132. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092312>
15. Beaton A., Okello E., Lwabi P., Mondo C., McCarter R., Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 25. P. 3127–3132. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092312>
16. Ekure E.N., Amadi C., Sokunbi O., et al. Echocardiographic screening of 4107 Nigerian school children for rheumatic heart disease. *Tropical Medicine & International Health*. 2019. Vol. 24, № 6. P. 757–765. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13235>
17. Simpson M.T., Kachel M., Neely R.C., et al. Rheumatic heart disease in the developing world. *Structural Heart*. 2023. Vol. 7, № 6. 100219 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.shj.2023.100219>
18. Petkanych M.M., Potashev S.V., Bankovska N.V., Lazoryshynets V.V. Ventricular myocardial function and central hemodynamics in patients with secondary atrial septal defect and persistent or paroxysmal atrial fibrillation. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022. Vol. 30, № 1. P. 49–58. URL: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/468>
19. Seittler S., Ahmad M., Ahuja S.A.C., et al. Routine antenatal echocardiography in high-prevalence areas of rheumatic heart disease: a WHO-guideline systematic review. *Global Heart*. 2024. Vol. 19, № 1. 39 p. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1318>
11. van der Linde D., Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2241–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.08.025>
12. Marijon E, Tivane A, Voicu S, et al. Prevalence of congenital heart disease in schoolchildren of sub-Saharan Africa, Mozambique. *International Journal of Cardiology*. 2006;113:440–1.
13. World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report by the Director-General. Seventy-first World Health Assembly (WHA71/25). Geneva: WHO; 2018. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_25-en.pdf
14. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012;125(25):3127–32. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092312>
15. Beaton A, Okello E, Lwabi P, Mondo C, McCarter R, Sable C. Echocardiography screening for rheumatic heart disease in Ugandan schoolchildren. *Circulation*. 2012;125(25):3127–32. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092312>
16. Ekure EN, Amadi C, Sokunbi O, et al. Echocardiographic screening of 4107 Nigerian school children for rheumatic heart disease. *Tropical Medicine & International Health*. 2019;24(6):757–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/tmi.13235>
17. Simpson MT, Kachel M, Neely RC, et al. Rheumatic heart disease in the developing world. *Structural Heart*. 2023;7(6):100219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.shj.2023.100219>
18. Petkanych MM, Potashev SV, Bankovska NV, Lazoryshynets VV. Ventricular myocardial function and central hemodynamics in patients with secondary atrial septal defect and persistent or paroxysmal atrial fibrillation. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2022;30(1):49–58. Available from: <https://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/468>
19. Seittler S, Ahmad M, Ahuja SAC, et al. Routine antenatal echocardiography in high-prevalence areas of rheumatic heart disease: a WHO-guideline systematic review. *Global Heart*. 2024;19(1):39. DOI: <https://doi.org/10.5334/gh.1318>

Перспективи подальших досліджень

Планується провести аналогічне дослідження в інших регіонах Камеруну, щоб виявити загальну тенденцію в нашій країні.

Конфлікт інтересів

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування не отримувалося.

Подяка

Висловлюю подяку адміністрації Кардіологічного Центру за підтримку та допомогу в підготовці цієї статті.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Тантчу Чумі Жак Кабрал – кандидат медичних наук, кардіолог Кардіологічного центру Католицької загальної лікарні Св. Єлизавети, Шисонг, Північно-Західний регіон, м. Кумбо, Камерун;
е-mail: tantchouj@yahoo.fr
моб.: +23 (768) 190-47-64

Внесок автора: корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

Prospects for further research

We intend to perform the same exercise in other regions of Cameroon to get the trend in our country.

Conflict of interest

The author state no conflict of interest.

Funding information

No funding received.

Acknowledgments

I will like to thank the administration of the Cardiac Centre for support and help towards this paper.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tantchou Tchoumi Jacques Cabral – Candidate of Medical Sciences, cardiologist of the Cardiac Centre of the St. Elizabeth Catholic General Hospital, Shisong, Kumbo, Northwest Region, Cameroon;
e-mail: tantchouj@yahoo.fr
tel.: +23 (768) 190-47-64

Author's contribution: adjustment of the performed work, analysis of the obtained results.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
29.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07>
УДК: 616.211-002.34-036



Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа

Самусенко Д.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

Попов М.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Мартиненко О.В.¹, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>, e-mail: alexander.martynenko@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради
«Міська клінічна лікарня № 30», Харків, Україна

Development of a model for mathematical prediction of the course of the disease in patients with nasal furunculosis

Samusenko D.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

Popov M.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Martynenko O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0609-2220>, e-mail: alexander.martynenko@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv City Council
«City Clinical Hospital № 30», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фурункульоз носа, модель прогнозування, індивідуалізація терапії.

Для кореспонденції:

Самусенко Дмитро Сергійович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: samusenko1213@gmail.com

© Самусенко Д.С., Попов М.М.,
Мартиненко О.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами. Ця категорія захворювань має високу медико-соціальну значущість, оскільки переважну частину хворих складають працездатні люди молодого та середнього віку, що потребують стаціонарного лікування з тимчасовою втратою працездатності. Умови військового стану призвели до зростання частоти гнійно-запальних захворювань м'яких тканин різноманітної локалізації серед особового складу Збройних сил України, що є однією із актуальних медичних проблем.

Мета роботи – на підставі аналізу ретроспективних даних оцінити фактори та розробити лінійну модель прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації у хворих на фурункульоз носа.

Матеріали і методи. Дане дослідження було проведено на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України – Комунальному некомерційному підприємстві Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30». Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу фурункульоз носа. В основу роботи покладено ретроспективне дослідження анамнестичних, клінічних, лабораторних даних 141 хворого на фурункульоз носа, що перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» протягом 2019-2024 років. Серед них чоловіки – 98 (68,5%), жінки – 43 (31,5%). Середній вік хворих становив $40,9 \pm 16,4$ р. (діапазон 14–63 роки), 22 (15,6%) пацієнти були віком понад 60 р., 2 (4,6%) пацієнти були молодше 14 р.

Аналіз даних проводився за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows програмне забезпечення для статистичного аналізу версії 22. Відмінності оцінювали за допомогою точного критерію Фішера та Пірсона χ^2 -квадрат за потреби для категоріальних змінних і t-критерієм Стьюдента для безперервних змінних. Кореляції були розраховані за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Серед досліджуваної групи хворих тривалість захворювання до госпіталізації складала $12,1 \pm 4,3$ дні; середня тривалість госпіталізації – $8,1 \pm 2,4$ дні. При проведенні аналізу даних були виявлені суттєві кореляції між тривалістю захворювання до госпіталізації і тривалістю госпіталізації $r = 0,626$; рівнями гемоглобіну і еритроцитів за даними клінічного аналізу крові $r = 0,887$;

рівнями АЛТ і АСТ за даними біохімічного аналізу крові $r = 0,881$. В усіх випадках кореляції були статистично значущими з $p < 0,05$.

За допомогою лінійного моделювання було виявлено найбільш значущі змінні для тривалості госпіталізації: тривалістю захворювання до госпіталізації, вік пацієнта, рівні гемоглобіну, лімфоцитів, еритроцитів та еозинофілів та запропоновано математичну модель.

Висновки. Проведене дослідження ретроспективних даних хворих на фурункульоз носа дозволило розробити лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації. Строки перебування хворих на стаціонарному лікуванні залежать від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів. Практичне використання лінійної моделі може бути рекомендовано у клінічній практиці лікарів-отоларингологів та терапевтів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

Для цитування:

Самусенко Д.С., Попов М.М., Мартиненко О.В. Розробка моделі математичного прогнозування перебігу захворювання у хворих на фурункульоз носа. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3(54). С. 385–395. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07>

Keywords:

nasal furunculosis, predictive model, personalized therapy.

For correspondence:

Samusenko Dmytro Serhiyovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: samusenko1213@gmail.com

© Samusenko D.S., Popov M.M.,
Martynenko O.V., 2025

ABSTRACT

Background. One of the current issues in modern otolaryngology is infectious diseases of the nasal cavity, which are most commonly associated with bacterial agents. This category of diseases holds significant medical and social importance, as the majority of affected individuals are working-age people of young and middle age who require inpatient treatment and experience temporary disability. The conditions of martial law have led to an increase in the incidence of purulent-inflammatory diseases of soft tissues of various localizations among the personnel of the Armed Forces of Ukraine, which represents one of the pressing medical challenges.

Purpose – The aim of the study is to evaluate the factors and develop a linear prediction model for the severity and duration of hospitalization in patients with nasal furunculosis, based on retrospective data analysis.

Materials and Methods. This study was conducted at the clinical base of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine – the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30». Patient inclusion in the examination and treatment program was carried out after confirmation of the diagnosis of nasal furunculosis. The study was based on a retrospective analysis of anamnesis, clinical, and laboratory data of 141 patients with nasal furunculosis who underwent inpatient treatment at the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30» during the period from 2019 to 2024.

Among them, 98 (68.5%) were male and 43 (31.5%) were female. The mean age of the patients was 40.9 ± 16.4 years (range, 14–63 years); 22 patients (15.6%) were over 60 years old, and 2 patients (4.6%) were under 14 years of age.

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22. Differences were assessed using Fisher's exact test and Pearson's χ^2 test where appropriate for categorical variables, and the Student's t-test for continuous variables. Correlations were calculated using Pearson's correlation coefficient. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results. In the studied patient group, the duration of the disease prior to hospitalization was 12.1 ± 4.3 days, and the average length of hospital stay was 8.1 ± 2.4 days. Data analysis revealed significant correlations between the duration of the disease before hospitalization and the length of hospital stay ($r = 0.626$); between hemoglobin and erythrocyte levels according to the complete blood count ($r = 0.887$); and between ALT and AST levels in the biochemical blood analysis ($r = 0.881$). In all cases, the correlations were statistically significant ($p < 0.05$).

Using linear modeling, the most significant variables influencing the duration of hospitalization were identified: duration of the disease before hospitalization, patient age, levels of hemoglobin, lymphocytes, erythrocytes, and eosinophils. A mathematical model was proposed based on these variables.

Conclusions. The conducted retrospective study of patients with nasal furunculosis made it possible to develop a linear model for predicting the severity of the disease course and the duration of hospitalization. The length of inpatient stay was found to depend on the patient's age, duration of the disease before hospitalization, hemoglobin level, and lymphocyte count. The practical application of this linear model can be recommended in clinical practice for otolaryngologists and general practitioners to optimize management strategies and personalize therapeutic approaches.

For citation:

Samusenko DS, Popov MM, Martynenko OV. Development of a model for mathematical prediction of the course of the disease in patients with nasal furunculosis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;3(54):385–395. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-07>

ВСТУП

Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами [1–3]. Ця категорія захворювань має високу медико-соціальну значущість, оскільки переважну частину хворих складають працездатні люди молодого та середнього віку, що потребують стаціонарного лікування з тимчасовою втратою працездатності. Вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики захворювань носової порожнини та щелепно-лицьової ділянки не призвело до значного зниження частоти захворювань та госпіталізації [4–7].

Окремо слід зазначити високу частоту ускладнень, пов'язаних з захворюваннями носа та щелепно-лицьової ділянки, які є причиною інвалідизації та летальних наслідків [8, 9]. Умови військового стану призвели до зростання частоти гнійно-запальних захворювань м'яких тканин серед особового складу Збройних сил України, що є однією із актуальних медичних проблем поряд із хворобами органів дихання, травлення, кровообігу, політравмою та інфекційними захворюваннями.

Фурункул – гостре гнійно-некротичне запалення волосяного фолікула, сальної залози та безпосередньо навколишніх тканин. Термін «фурункул» походить від латинського «*furiare*» – лютувати, що й визначає деякі властивості цього захворювання, які відчуває хворий – набряк, болючість та гіперемію шкіри, інколи можливе нагноєння та інші неприємні відчуття [3].

Фурункульоз носа (ФН) є найбільш частою патологією, що зустрічається в отоларингологічній практиці, при якій з високою вірогідністю можливий розвиток гнійних ускладнень у вигляді внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних абсцесів та сепсису [9]. Це гостре гнійне запалення волосяного фолікула і сальної залози зовнішньої або внутрішньої поверхні крила носа, кінчика носа, шкірної частини перегородки носа. Найчастіше фурункули розташовуються на кінчику і крилах носа, спереду, поблизу перегородки носа [1–4].

Виникненню ускладнень ФН сприяють особливості кровопостачання цих анатомічних ділянок, пов'язаних із наявністю великої кількості анастомозів між поверхневими та глибокими венами обличчя та мозку. Доведено, що в осіб з імунодепресивними станами, ендокринною патологією та маленьких дітей, ФН може мати тяжкий перебіг з ускладненнями, які можуть призводити до загрозливих життю станів [8, 9].

Небезпечність ФН полягає у відсутності тенденції до обмеження запально-некротичного процесу і швидкому залученні до процесу венозних судин обличчя із розвитком прогресуючого тромбофлебиту та сепсису. Це пов'язано з тим, що піогенна мембрана, яка оточує ФН має «сітчасту» будову, а не має суцільний «вал», який характерний для абсцесів, тому спроби щодо «видавлення» ФН часто асоційовані

INTRODUCTION

One of the pressing issues in modern otolaryngology is infectious diseases of the nasal cavity, which are most often associated with bacterial agents [1–3]. This category of diseases holds significant medical and social importance, as the majority of patients are working-age individuals, both young and middle-aged, who require inpatient treatment with temporary loss of working capacity. Improvements in diagnostics, treatment, and prevention methods for diseases of the nasal cavity and maxillofacial region have not led to a significant decrease in the incidence of these diseases or hospitalizations [4–7].

Notably, there is a high incidence of complications related to diseases of the nose and maxillofacial region, which cause disability and fatal outcomes [8, 9]. The conditions of martial law have led to an increase in purulent-inflammatory diseases of the soft tissues among the personnel of the Armed Forces of Ukraine, representing one of the urgent medical problems alongside diseases of the respiratory, digestive, and circulatory systems, polytrauma, and infectious diseases.

A furuncle is an acute purulent-necrotic inflammation of the hair follicle, sebaceous gland, and surrounding tissues. The term «furuncle» derives from the Latin word «*furiare*», meaning «to rage», which reflects some of the disease's symptoms experienced by patients – swelling, pain, and hyperemia of the skin, sometimes accompanied by suppuration and other unpleasant sensations [3].

Nasal furunculosis (NF) is the most common pathology encountered in otolaryngological practice and is characterized by a high risk of developing purulent complications such as intracranial and intraorbital abscesses and sepsis [9]. It is an acute purulent inflammation of the hair follicle and sebaceous gland on the external or internal surface of the nasal ala, nasal tip, or the skin part of the nasal septum. Furuncles are most often located on the tip and wings of the nose, anteriorly, near the nasal septum [1–4].

The occurrence of NF complications is promoted by the peculiarities of the blood supply to these anatomical areas, which feature numerous anastomoses between the superficial and deep veins of the face and brain. It has been proven that individuals with immunodeficiency, endocrine disorders, and young children may experience severe courses of NF with complications potentially leading to life-threatening conditions [8, 9].

The danger of NF lies in the lack of tendency to localize the inflammatory-necrotic process and the rapid involvement of the venous vessels of the face, leading to progressive thrombophlebitis and sepsis. This is due to the fact that the pyogenic membrane surrounding NF has a «net-like» structure rather than a continuous «wall» typical for abscesses; therefore, attempts to «squeeze out» NF are often associated with complications that can be life-threatening. For example, Rohana A.R. et al. [10] presented a clinical case of bilateral thrombosis of the ocular veins resulting from nasal furunculosis.

з ускладненнями, які можуть бути небезпечними для життя. Так, Rohana A.R. зі співавт. [10], представили клінічний випадок двобічного тромбозу очних вен унаслідок фурункульозу носа.

Оскільки тенденції до зниження рівня захворюваності на ФН не спостерігається, це визначає актуальність гнійно-запальних захворювань у практиці отоларинголога та сімейного лікаря, його соціальну значущість в умовах військового стану. Враховуючи імунно-патогенетичні аспекти, проблеми, пов'язані з ефективністю етіотропної терапії та формуванням антибіотикорезистентності, та високі ризики ускладнень, питання тактики ведення хворих на ФН потребують подальшого детального вивчення з розробленням індивідуалізації терапії та прогностичних критеріїв щодо ускладнень та тяжкості перебігу захворювання.

Мета роботи – на підставі аналізу ретроспективних даних оцінити фактори та розробити лінійну модель прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації у хворих на фурункульоз носа.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дане дослідження було проведено на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України – Комунальному некомерційному підприємстві Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» у рамках науково-дослідної теми кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування». Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (протокол №3 від 13.12.2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу ФН.

У ретроспективне дослідження було включено дані 141 хворого на ФН, що перебували на стаціонарному лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська клінічна лікарня № 30» протягом 2019–2024 років.

Серед них чоловіки – 98 (68,5%), жінки – 43 (31,5%). Середній вік хворих становив – $40,9 \pm 16,4$ р. (діапазон 14–63 роки), 22 (15,6%) пацієнти були віком понад 60 років, 2 (4,6%) пацієнти були молодше 14 років. Вимірювані показники надані в табл. 1.

Considering that there is no observed trend toward a decrease in NF incidence, this underscores the relevance of purulent-inflammatory diseases in the practice of otolaryngologists and family physicians, its social significance under martial law, immunopathogenetic aspects, issues related to the effectiveness of etiotropic therapy and the development of antibiotic resistance, and the high risk of complications. These factors necessitate further detailed study with the development of individualized therapy approaches and prognostic criteria for complications and disease severity.

Objective – based on the analysis of retrospective data, to assess the factors and develop a linear model for predicting disease severity and length of hospital stay in patients with nasal furunculosis.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

This study was conducted at the clinical base of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of the Ministry of Education and Science of Ukraine – the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30» within the framework of the research topic of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology: «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses and improvement of treatment tactics», state registration No. 0123U105022.

The study design was approved by the Bioethics Committee of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of the Ministry of Education and Science of Ukraine (protocol No. 3 dated 13.12.2023) with a conclusion on compliance with the requirements of moral and ethical bioethical norms according to ICH/GCP guidelines, the Helsinki Declaration of Human Rights (1964), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), as well as current legislation of Ukraine.

Patient inclusion in the examination and treatment program was conducted after confirmation of the diagnosis of nasal furunculosis (NF).

The retrospective study included data from 141 patients with NF who were hospitalized at the Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30» during 2019–2024.

Among them, 98 (68.5%) were men and 43 (31.5%) were women. The mean age of the patients was 40.9 ± 16.4 years (range 14–63 years), with 22 (15.6%) patients over 60 years old and 2 (4.6%) patients younger than 14 years. The measured parameters are presented in Table 1.

Таблиця 1. Тривалість госпіталізації і захворювання до госпіталізації, показники клінічного і біохімічного аналізу крові залежно від статі (M±m)
Table 1. Duration of hospitalization and disease prior to hospitalization, clinical and biochemical blood parameters by sex (M ± m)

Показник Indicator		Чоловіки (M±StD) Men (M ± SD)	Жінки (M±StD) Women (M ± SD)	p, рівень статистичної значущості p, statistical significance le
Тривалість госпіталізації, днів Duration of hospitalization, days		8,15±2,32	8,15±2,70	0,98
Тривалість захворювання до госпіталізації, днів Duration of illness before hospitalization, days		11,8±3,24	12,7±6,09	0,36
Клінічний аналіз крові / Complete blood count				
Еритроцити, ×10 ¹² /л Erythrocytes (×10 ¹² /L)	4,0–5,9	4,51±0,40*	4,15±0,43*	0,005
Гемоглобін, г/л Hemoglobin (g/L)	120–160	139,2±13,8*	128,3±13,2*	0,005
Кол. показник Color index	0,85–1,05	0,93±0,03	0,92±0,03	0,44
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л Platelets (×10 ⁹ /L)	170–320	208,4±28,7	223,6±40,6	0,14
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л Leukocytes (×10 ⁹ /L)	4,0–9,0	7,94±3,33*	6,05±1,90*	0,001
Еозиніфіли, % Eosinophils (%)	0,5–5,0	2,57±1,93	2,75±2,00	0,63
Нейтрофіли, % пал Band neutrophils (%)	1–6%	5,03±2,95	4,61±2,14	0,40
Сегментоядерні нейтрофіли (%) Segmented neutrophils (%)	47–67%	59,3±11,3	59,8±7,08	0,78
Лімфоцити, % Lymphocytes (%)	18–40%	24,1±8,3	25,2±6,9	0,42
Моноцити, % Monocytes (%)	3–11%	7,62±2,58	8,0±2,44	0,41
ШОЕ, мм/год ESR (mm/h)	чол/man 1–10 жін/woman 2–15	13,5±10,9	18,1±10,7	0,19
Біохімічний аналіз крові / Biochemical blood analysis				
Аланінамінотрансфераза (АЛТ), Од/л Alanine aminotransferase (ALT), (U/L)	чол/man до/up to 45 жін/woman до/up to 31	44,6±53,2	43,5±40,9	0,90
Аспартатамінотрансфераза, Од/л Aspartate aminotransferase (AST), (U/L)	чол/man до/up to 45 жін/woman до/up to 31	39,0±25,1	40,9±23,2	0,66
Білірубин загальний, мкмоль/л Total bilirubin (μmol/L)	5–20	12,7±1,12	12,7±1,04	0,72
Сечовина, ммоль/л Urea (mmol/L)	2,5–8,3	6,07±1,27	6,11±1,13	0,86
Креатинін, мкмоль/л Creatinine (μmol/L)	62–115	75,4±10,8	78,5±6,9	0,09
Загальний білок, г/л Total protein (g/L)	64–84	74,1±3,61	74,8±3,32	0,25
Глюкоза крові, ммоль/л Blood glucose (mmol/L)	3,30–5,50	5,27±1,48	5,32±1,45	0,87

Примітка:

* – середні значення відмінні за тестом Стюдента p < 0,05.

Note:

* – mean values differ significantly according to Student's t-test, p < 0.05.

Аналіз даних проводився за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows програмне забезпечення для статистичного аналізу версії 22. Відмінності оцінювали за допомогою точного критерію Фішера та Пірсона χ²-квадрат за потреби для категоріальних змінних і t-критерієм Стюдента для безперервних змінних. Кореляції були розраховані за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при p < 0,05.

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 22. Differences were assessed using Fisher's exact test and Pearson's chi-square test, as appropriate, for categorical variables, and Student's t-test for continuous variables. Correlations were calculated using Pearson's correlation coefficient. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед досліджуваної групи хворих тривалість захворювання до госпіталізації складала $12,1 \pm 4,3$ дні (діапазон 2–42 дні). Середня тривалість госпіталізації при ФН складала $8,1 \pm 2,4$ дні (діапазон 1–14 днів).

При проведенні аналізу даних були виявлені суттєві кореляції між тривалістю захворювання до госпіталізації і тривалістю госпіталізації $r = 0,626$; рівнями гемоглобіну і еритроцитів за даними клінічного аналізу крові $r = 0,887$; рівнями АЛТ і АСТ за даними біохімічного аналізу крові $r = 0,881$. В усіх випадках кореляції були статистично значущими з $p < 0,05$.

За допомогою лінійного моделювання було виявлено найбільш значущі змінні для тривалості госпіталізації (рис. 1): тривалість захворювання до госпіталізації, вік пацієнта, та рівні гемоглобіну, лімфоцитів, еритроцитів та еозинофілів.

RESULTS

In the studied patient group, the duration of illness before hospitalization was 12.1 ± 4.3 days (range, 2–42 days). The average duration of hospitalization for furunculosis of the nose was 8.1 ± 2.4 days (range, 1–14 days). Data analysis revealed significant correlations between the duration of illness before hospitalization and the length of hospitalization ($r = 0.626$); hemoglobin and erythrocyte levels based on clinical blood analysis ($r = 0.887$); and ALT and AST levels based on biochemical blood analysis ($r = 0.881$). In all cases, correlations were statistically significant with $p < 0.05$. Linear modeling identified the most significant variables for hospitalization duration (Fig. 1): duration of illness before hospitalization, patient age, and levels of hemoglobin, lymphocytes, erythrocytes, and eosinophils.

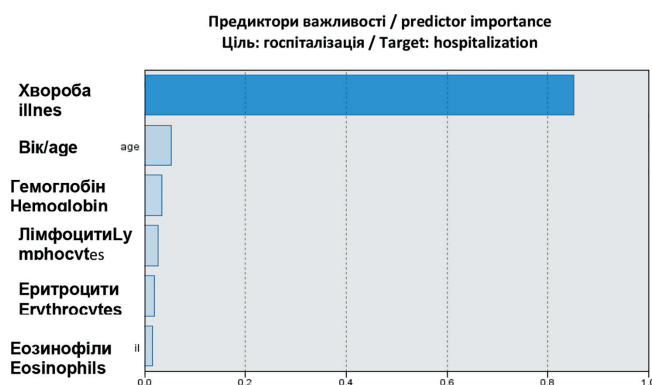


Рис. 1. Найбільш важливі фактори впливу на тривалість госпіталізації
Fig. 1. The most important factors influencing the duration of hospitalization

Лінійна модель може досить непогано описувати загальну залежність тривалості госпіталізації від означених змінних, про що свідчать інформаційний критерій = 143,1 та точність = 56,1%. Зіставлення з модельними і реальними днями госпіталізації представлено на рис. 2.

The linear model can reasonably well describe the overall dependence of hospitalization duration on the specified variables, as indicated by the information criterion = 143.1 and an accuracy of 56.1%. The comparison between the modeled and actual days of hospitalization is shown in Fig. 2.

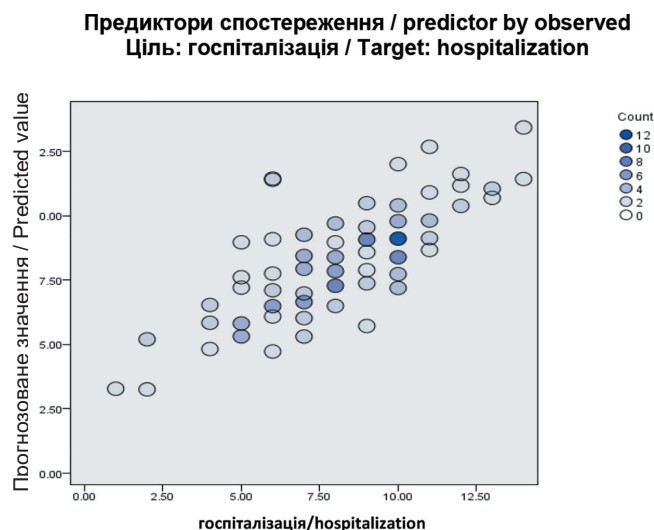
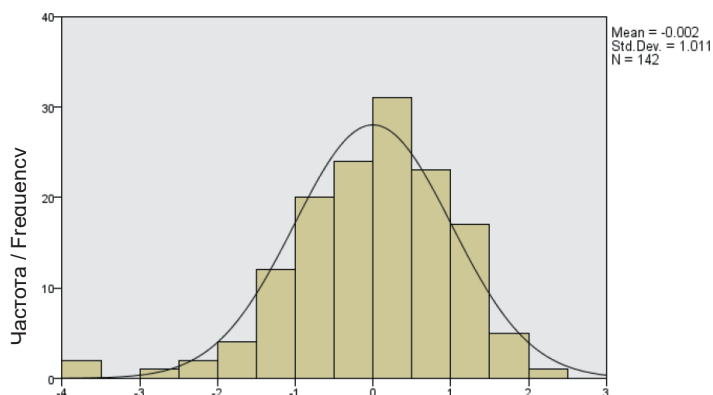


Рис. 2. Зіставлення модельних і реальних днів госпіталізації
Fig. 2. Comparison of modeled and actual days of hospitalization

Випадкові залишки моделювання відповідають нормальному розподілу, що свідчить про якість моделювання (рис. 3).

The random residuals of the model correspond to a normal distribution, indicating the quality of the modeling (Fig. 3).

Залишкові явища / Residuals Ціль: госпіталізація / Target: hospitalization



Стьюдентизовані залишки / Studentized residuals

Ця гістограма Стьюдентизованих залишків порівнює розподіл залишків з нормальним розподілом. Плавна лінія представляє нормальний розподіл. Чим ближче частоти залишків до цієї лінії, тим ближчий розподіл до нормального розподілу.

This histogram of Studentized residuals compares the distribution of the residuals to a normal distribution. The smooth line represents the normal distribution. The closer the frequencies of the residuals are to this line, the closer the distribution of the normal distribution.

Рис. 3. Випадкові залишки моделі
Fig. 3. Random residuals of the model

На рис. 4–7 надано регресійні прямі для основних змінних у зіставленні з тривалістю госпіталізації хворих на ФН за значущими показниками.

Figures 4–7 show the regression lines for the main variables in relation to the duration of hospitalization of patients with nasal furunculosis.

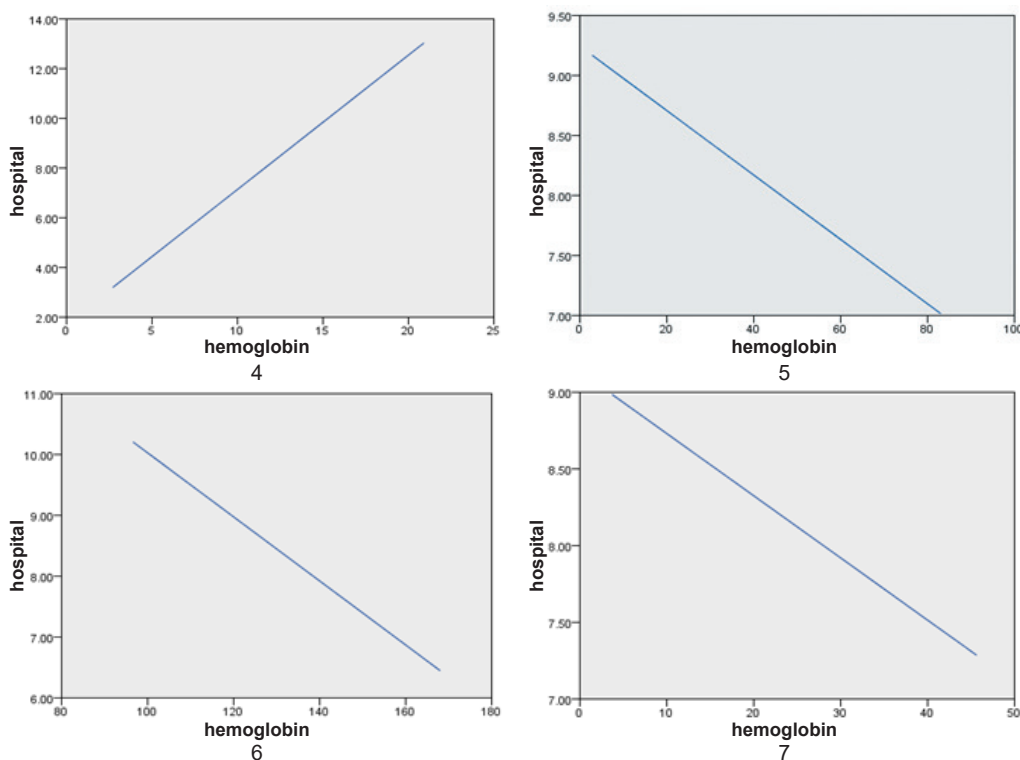


Рис. 4–7. Регресійні прямі для тривалості госпіталізації з тривалістю захворювання, віком, рівнем гемоглобіну і рівнем лімфоцитів

Fig. 4–7. Regression lines for the duration of hospitalization with disease duration, age, hemoglobin level, and lymphocyte level

Процес покращення інформаційного критерію у процесі залучення змінних у лінійну модель представлено на рис. 8.

The process of improving the information criterion during the inclusion of variables into the linear model is shown in Fig. 8.

	Step					
	1	2	3	4	5	6
Information Criterion	155.576	148.172	146.334	145.015	144.003	143.125
illnes_transformed	✓	✓	✓	✓	✓	✓
age_transformed		✓	✓	✓	✓	✓
limfocit_transformed			✓	✓	✓	✓
Effect						
hemoglobin_transformed				✓	✓	✓
eritrocit_transformed					✓	✓
eozinofil_transformed						✓

Метод побудови моделі – Forward Stepwise з використанням інформаційного критерію. Позначка означає, що ефект присутній у моделі на цьому кроці

The model building method is Forward Stepwise using the Information Criterion. A checkmark means the effect is in the model at this step.

The model building method is Forward Stepwise using the Information Criterion. A checkmark means the effect is in the model at this step.

Рис. 8. Залучення змінних у лінійну модель

Fig. 8. Inclusion of variables in the linear model

На підставі аналізу проведених аналітичних досліджень з допомогою загальних лінійних змішаних моделей було побудовано більш точну модель тривалості госпіталізації (ТГ):

$$TG = 8,292 - 0,018 \cdot \text{Вік} + 0,358 \cdot T3 - 0,040 \cdot \text{РГ} - 0,040 \cdot \text{РЛ, днів} \quad (1)$$

де, Т3 – тривалість захворювання, РГ – рівень гемоглобіну, РЛ – рівень лімфоцитів, а рівень еритроцитів складає випадкові ефекти впливу. Усі змінні моделі статистично значущі з $p < 0,05$, коваріації випадкових ефектів позитивні і дорівнюють 0,673 для рівня еритроцитів.

Якість моделі було оцінено за допомогою абсолютної різниці між реальними і модельними значеннями тривалості госпіталізації, що становить в середньому $1,41 \pm 1,16$ дні. Загальне зіставлення модельних та реальних значень терміну госпіталізації надано на рис. 9 і має більш щільний вигляд, ніж попередня більш проста лінійна модель, що була представлена на рис. 2.

Based on the analysis of the conducted studies using generalized linear mixed models, a more accurate model duration of hospitalization (DH) was constructed:

$$DH = 8,292 - 0,018 \cdot \text{Age} + 0,358 \cdot DI - 0,040 \cdot HL - 0,040 \cdot LL, \text{ days} \quad (1)$$

where (DH) is the duration of hospitalization, (DI) is the duration of illness Hemoglobin Level (HL), Lymphocyte Level (LL), and erythrocyte level represents the random effects. All model variables are statistically significant with $p < 0.05$, and the covariance of random effects is positive, equal to 0.673 for erythrocyte level.

The model quality was assessed by the absolute difference between actual and modeled hospitalization duration values, averaging 1.41 ± 1.16 days. The overall comparison of modeled and actual hospitalization durations is shown in Fig. 9 and appears tighter than the previous simpler linear model presented in Fig. 2.

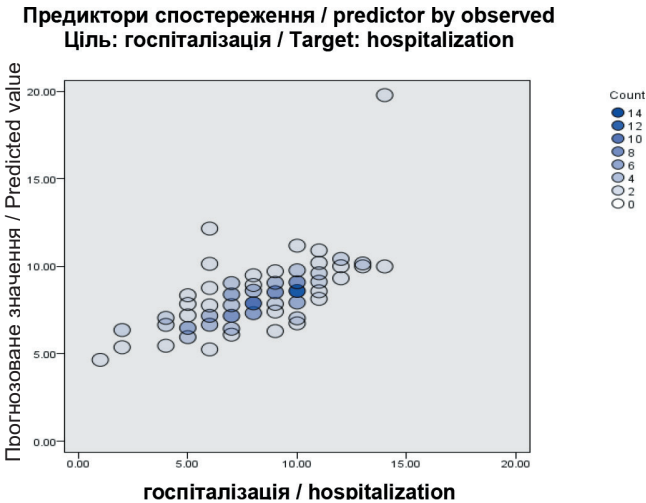


Рис. 9. Зіставлення модельних і реальних днів госпіталізації для моделі (1)

Fig. 9. Comparison of modeled and actual hospitalization days for model (1)

ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження побудовано на аналізі ретроспективних даних хворих на ФН для оцінки клінічних та лабораторних факторів та їх впливу на перебіг захворювання. З цією метою було розроблено лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу ФН. Дослідження показало, що тривалість госпіталізації залежить від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів.

Дані, отримані при проведенні дослідження підтверджують висновки Лядової Т. та ін. [11], які вивчали тривалість перебування в умовах стаціонару хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. Колективом авторів Hussain S. et al. [12], було змодельовано поширення інфекції в тканинах за допомогою системи рівнянь типу реакція затримки-дифузія для концентрацій неінфікованих клітин, інфікованих клітин та вірусу. Автори довели існування хвилі, визначили швидкість її поширення та розробили спрощену модель з одним рівнянням, отриману з повної моделі за допомогою квазістаціонарного наближення. Схожі дослідження при вірусних інфекціях вивчали Bouzari M. et al. [13]. Автори встановили, що залежно від відносної сили інфекційного процесу та імунної відповіді, існують три можливі результати прогресування інфекції. Якщо кількість реплікацій вірусу достатньо низька, інфекція не розвивається. При проміжних значеннях цього параметра інфекція поширюється в ураженій тканині зі зменшенням швидкості та амплітуди, перш ніж буде знищена. Однак, якщо реплікативна активність вірусу висока, інфекційний процес поширюється як хвиля реакції-дифузії з постійною швидкістю та амплітудою. Ці результати отримані за допомогою аналітичних методів та підтверджені числовим моделюванням.

Слід зазначити, що багатьма дослідниками вивчається роль імунної системи у розвитку запального процесу та вплив її факторів на перебіг інфекційного захворювання. Особлива увага приділяється розвитку цитокінового шторму як аномальному викиду розчинних медіаторів після неадекватної запальної реакції, що призводить до імунопатологічних подій, і може спостерігатися і при гнійно-запальних захворюваннях носової порожнини [14–17].

Запропонована математична модель дозволяє прогнозувати перебіг захворювання у хворих на фурункульоз носа та тривалість госпіталізації залежно від віку пацієнта, анамнезу хвороби, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів, що може бути використано у практиці лікарів терапевтичного профілю та отоларингологів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження ретроспективних даних хворих на ФН дозволило розробити лінійну модель для прогнозування тяжкості перебігу та тривалості госпіталізації.

Строки перебування хворих на стаціонарному лікуванні залежать від віку пацієнта, тривалості хвороби до госпіталізації, рівня гемоглобіну, кількості лімфоцитів.

Практичне використання лінійної моделі може бути рекомендовано у клінічній практиці лікарів-отоларингологів та терапевтів з метою оптимізації тактики ведення та індивідуалізації підходів до терапії.

DISCUSSION

This study was based on the analysis of retrospective data of patients with nasal furunculosis (NF) to evaluate clinical and laboratory factors and their influence on the disease course. For this purpose, a linear model was developed to predict the severity of NF. The study showed that the length of hospitalization depends on the patient's age, duration of illness prior to hospitalization, hemoglobin level, and lymphocyte count.

The data obtained confirm the findings of Liadova T. et al. [11], who studied the length of hospital stay in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in inpatient settings. Hussain S. et al. [12] modeled infection spread in tissues using a reaction-diffusion delay system of equations for concentrations of uninfected cells, infected cells, and virus. The authors demonstrated the existence of a wave, determined its propagation speed, and developed a simplified one-equation model derived from the full model by quasi-steady-state approximation. Similar studies on viral infections were conducted by Bouzari M. et al. [13]. They found that depending on the relative strength of the infection process and immune response, three possible outcomes of infection progression exist. If the virus replication rate is sufficiently low, the infection does not develop. At intermediate values, the infection spreads in affected tissue with decreasing speed and amplitude before being eliminated. However, if the viral replication activity is high, the infection propagates as a reaction-diffusion wave with constant speed and amplitude. These results were obtained through analytical methods and confirmed by numerical modeling.

It should be noted that many researchers investigate the role of the immune system in the development of inflammatory processes and the influence of its factors on the course of infectious diseases. Particular attention is paid to the development of a cytokine storm as an abnormal release of soluble mediators following an inadequate inflammatory response, leading to immunopathological events, which may also be observed in purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity [14–17].

The proposed mathematical model allows prediction of disease course in patients with nasal furunculosis and the duration of hospitalization depending on patient age, disease history, hemoglobin level, and lymphocyte count. This can be used in the practice of therapeutic and otolaryngological physicians to optimize management strategies and individualize therapy approaches.

CONCLUSIONS

The conducted retrospective study of patients with nasal furunculosis enabled the development of a linear model to predict the severity of the disease course and duration of hospitalization.

Hospitalization duration depends on patient age, disease duration prior to hospitalization, hemoglobin level, and lymphocyte count.

Practical application of the linear model is recommended in clinical practice of otolaryngologists and therapists to optimize management tactics and individualize therapeutic approaches.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Sil A., Panigrahi A. Rudolph sign in nasal vestibular furunculosis. *Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 241. P. 258–259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
2. Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A., et al. Nasal vestibulitis and vestibular furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022. № 173(6). P. 590–596. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
3. Bakshi S.S. Nasal furunculosis. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2021. Vol. 25. Article 101185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101185>
4. Sakat M.S., Kilic K., Ucuncu H. Nasal vestibular furunculosis presenting as the Rudolph sign. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015. Vol. 26, №6. P. e545–e546. DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002038>
5. Sheik-Ali S., Sheik-Ali S., Sheik-Ali A. Nasal vestibular furunculosis: summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2022. Vol. 8, № 3. P. 217–223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
6. Mohamed-Yassin M.S., Mohamad-Isa M.Z., Baharudin N. A red and swollen nose. *Malaysian Family Physician*. 2020. Vol. 15, № 1. P. 61–63.
7. Lipschitz N., Yakirevitch A., Sagiv D., Migirov L., Talmi Y.P., Wolf M., Alon E.E. Nasal vestibulitis: etiology, risk factors, and clinical characteristics: a retrospective study of 118 cases. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017. Vol. 89, № 2. P. 131–134. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.007>
8. Tai J., Han M.S., Kwak J., Kim T.H. Association between microbiota and nasal mucosal diseases in terms of immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 9. Article 4744. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>
9. Noor Shahira Mohamad Fuzi, Syarifah Nafisah Syed Hamzah Al-Yahya, Abdul Azim Al-Abbar Ahmad Kailani. Nasal vestibulitis – a potentially disastrous complication. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2024. Vol. 35. Article 101979. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2024.101979>
10. Rohana A.R., Rosli M.K., Nik Rizal N.Y., Shatriah I., Wan Hazabbah W.H. Bilateral ophthalmic vein thrombosis secondary to nasal furunculosis. *Orbit*. 2008. Vol. 27, № 3. P. 215–217. DOI: <https://doi.org/10.1080/01676830802009754>
11. Лядова Т.І., Павлікова К.В., Нартов П.В., Мартиненко О.В., Дорош Д.М., Маланчук С.Г. Математичне прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. *Вісник проблем біології і медицини*. 2021. № 3(161). С. 220–224. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224>
12. Hussain S., Sen M., Volpert V. Infection spreading in tissue as a reaction-diffusion wave. *Mathematical Medicine and Biology*. 2024. Vol. 41, № 3. P. 169–191. DOI: <https://doi.org/10.1093/imammb/dqae009>
13. Bouzari M., Ait Mahiout L., Mozokhina A., Volpert V. Infection propagation in a tissue with resident macrophages. *Mathematical Biosciences*. 2025. Vol. 381. Article 109399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2025.109399>
14. Chan L., Karimi N., Morovati S., Alizadeh K., Kakish J.E., Vanderkamp S., Fazal F., Napoleoni C. The roles of neutrophils in cytokine storms. *Viruses*. 2021. Vol. 13, № 11. Article 2318. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13112318>
15. Leon C., Tokarev A., Bouchnita A., Volpert V. Modelling of the innate and adaptive immune response to SARS viral infection, cytokine storm and vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023. Vol. 11, № 1. Article 127. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11010127>
16. Quirch M., Lee J., Rehman S. Hazards of the cytokine storm and cytokine-targeted therapy in patients with COVID-19: review. *Journal of Medical Internet Research*. 2020. Vol. 22, № 8. Article e20193. DOI: <https://doi.org/10.2196/20193>
17. Liu S., Yue Y., Wu Q., Zhang L.M. Interleukin-33: a double-edged sword in sepsis. *Translational Perioperative Pain Medicine*. 2024. Vol. 11, № 2. P. 612–619. DOI: <https://doi.org/10.31480/2330-4871/188>
18. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Сорокіна О.Г., Гололобова О.В., Козлов О.П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія: Медицина*. 2019. № 38. С. 39–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-05>
19. Павлікова К.В. Прогнозування перебігу та наслідків інфекційного мононуклеозу, викликаного вірусом Епштейна-Барр. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021. № 8. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-06>

Перспективи подальших досліджень

З метою подальшого вдосконалення запропонованої моделі у хворих на ФН до аналізу можуть бути залучені показники імунного статусу, цитокіни, інші показники

REFERENCES

1. Sil A., Panigrahi A. Rudolph sign in nasal vestibular furunculosis. *Journal of Pediatrics*. 2022;241:258–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
2. Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A., et al. Nasal vestibulitis and vestibular furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022;173(6):590–6. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
3. Bakshi S.S. Nasal furunculosis. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2021;25:101185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101185>
4. Sakat MS, Kilic K, Ucuncu H. Nasal vestibular furunculosis presenting as the Rudolph sign. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(6):e545–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002038>
5. Sheik-Ali S, Sheik-Ali S, Sheik-Ali A. Nasal vestibular furunculosis: summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2022;8(3):217–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
6. Mohamed-Yassin MS, Mohamad-Isa MZ, Baharudin N. A red and swollen nose. *Malaysian Family Physician*. 2020;15(1):61–3.
7. Lipschitz N, Yakirevitch A, Sagiv D, Migirov L, Talmi YP, Wolf M, et al. Nasal vestibulitis: etiology, risk factors, and clinical characteristics: a retrospective study of 118 cases. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2017;89(2):131–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.007>
8. Tai J, Han MS, Kwak J, Kim TH. Association between microbiota and nasal mucosal diseases in terms of immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4744. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>
9. Mohamad Fuzi NS, Syed Hamzah Al-Yahya SN, Ahmad Kailani AAA. Nasal vestibulitis – a potentially disastrous complication. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2024;35:101979. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2024.101979>
10. Rohana AR, Rosli MK, Nik Rizal NY, Shatriah I, Wan Hazabbah WH. Bilateral ophthalmic vein thrombosis secondary to nasal furunculosis. *Orbit*. 2008;27(3):215–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/01676830802009754>
11. Lyadova TI, Pavlikova KV, Nartov PV, Martynenko OV, Dorosh DM, Malanchuk SH. Mathematical forecasting of the course of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2021;(3(161)):220–4. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-220-224>
12. Hussain S, Sen M, Volpert V. Infection spreading in tissue as a reaction-diffusion wave. *Mathematical Medicine and Biology*. 2024;41(3):169–91. DOI: <https://doi.org/10.1093/imammb/dqae009>
13. Bouzari M, Ait Mahiout L, Mozokhina A, Volpert V. Infection propagation in a tissue with resident macrophages. *Mathematical Biosciences*. 2025;381:109399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2025.109399>
14. Chan L, Karimi N, Morovati S, Alizadeh K, Kakish JE, Vanderkamp S, Fazal F, Napoleoni C, et al. The roles of neutrophils in cytokine storms. *Viruses*. 2021;13(11):2318. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13112318>
15. Leon C, Tokarev A, Bouchnita A, Volpert V. Modelling of the innate and adaptive immune response to SARS viral infection, cytokine storm and vaccination. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(1):127. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11010127>
16. Quirch M, Lee J, Rehman S. Hazards of the cytokine storm and cytokine-targeted therapy in patients with COVID-19: review. *Journal of Medical Internet Research*. 2020;22(8):e20193. DOI: <https://doi.org/10.2196/20193>
17. Liu S, Yue Y, Wu Q, Zhang LM. Interleukin-33: a double-edged sword in sepsis. *Translational Perioperative Pain Medicine*. 2024;11(2):612–9. DOI: <https://doi.org/10.31480/2330-4871/188>
18. Liadova TI, Volobuyeva OV, Pavlikova KV, Sorokina OH, Hololobova OV, Kozlov OP. Study of the dynamics of immune response indicators in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Bulletin of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2019;(38):39–48. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-05>
19. Pavlikova KV. Forecasting the course and consequences of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Current Problems of Modern Medicine*. 2021;(8):60–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-06>

Prospects for further research

For further improvement of the proposed model in patients with NF, immune status indicators, cytokines, other markers of inflammatory activity, and bacteriological

активності запального процесу та дані бактеріологічних досліджень, що дозволить прогнозувати ефективність терапії, розвиток можливих ускладнень та рецидивів.

Перспективи подальших досліджень повинні бути спрямовані на проведення досліджень на більшій вибірці хворих, аналізу додаткових показників таких як MCP-1, про- та протизапальні цитокіни, конексин-43, панексин-1 для підвищення прогностичної точності запропонованої моделі.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів, або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Робота виконана за власні кошти.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Самусенко Дмитро Сергійович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: samusenko1213@gmail.com
моб.: +38 (063) 499-21-20

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
моб.: +38 (067) 869-68-57

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор кафедри гігієни і соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
моб.: +38 (097) 248-14-36

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

data can be included in the analysis. This will allow prediction of therapy effectiveness, development of possible complications, and relapses.

Future research should focus on studies with larger patient samples, analysis of additional markers such as MCP-1, pro- and anti-inflammatory cytokines, connexin-43, and pannexin-1 to improve the predictive accuracy of the proposed model.

Conflict of interest

The author of this manuscript declares no actual or potential conflict of interest with pharmaceutical companies, medical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be associated with the subject matter of this research

Funding information

This research was conducted with personal funds and received no external financial support.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Samusenko Dmytro Serhiyovych – Postgraduate student of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: samusenko1213@gmail.com
tel.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: formulating the purpose of the work, conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing.

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctors of Medicine Sciences, Professor, Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article

Martynenko Oleksandr Vitaliyovych – Doctor of Physics and Mathematics Sciences, Professor of Department of Hygiene and Social Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: alexander.v.martynenko@karazin.ua
tel.: +38 (097) 248-14-36

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, analysis of the received data and their statistical processing, formulation of conclusions, editing of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
18.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>
УДК 616-006.6-018.2:577.1



Особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації вторинно-набрякових раків грудної залози

Білий О.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net

Яковцова І.І.², <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Івахно І.В.², <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна,

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in secondary edematous breast cancers

Bilyi O.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6267-0331>, e-mail: abely@ukr.net

Yakovtsova I.I.², <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>, e-mail: docpathomorph@gmail.com

Ivakhno I.V.², <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>, e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинно-набряковий рак грудної залози, епітеліально-мезенхімальна трансформація, імуногістохімія, Е-кадгерин, N-кадгерин, віментин, цитокератин 18, прогностичні маркери.

Для кореспонденції:

Білий Олександр Миколайович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

© Білий О.М., Яковцова І.І.,
Івахно І.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) не мають самостійних морфологічних та молекулярних характеристик, проте відрізняються від ненабрякових форм більш агресивною біологічною поведінкою. Проблема визначення морфологічних та молекулярно-біологічних критеріїв ВНРГЗ, що зумовлюють клінічну поведінку пухлин, залишається не вирішеною.

Мета роботи – дослідити особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації ВНРГЗ.

Матеріали та методи. Сформовано дві групи дослідження: I група ВНРГЗ – 30 випадків та II група – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку стадії Т3-4N1-3M0. Серед досліджуваних параметрів були: експресія панцитокератину, цитокератину 18 (ЦК18), Е-кадгерину, віментину, N-кадгерину, стадія епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ).

Результати дослідження. У разі ВНРГЗ визначена позитивна реакція ракових клітин до панцитокератину в усіх випадках, гетерогенна реакція до цитокератину 18, яка була статистично значущою нижчою при ВНРГЗ в порівнянні з групою контролю. Доведено також зниження експресії Е-кадгерину серед ВНРГЗ ($p < 0,05$) з негативною реакцією у 46,6%, що супроводжувалося появою реакції до N-кадгерину в 50% ВНРГЗ, зворотною кореляційною залежністю між експресією N-кадгерину та Е-кадгерину ($r = -0,46$, $p < 0,03$). Також встановлено прогностичне значення експресії Е-кадгерину, доведено, що для метастатичних ВНРГЗ характерне зниження рівня експресії Е-кадгерину ($\chi^2 = 8,8$, $p < 0,05$). Аберантна експресія віментину в цитоплазмі ракових клітин з'являлась в 43,3% ВНРГЗ. Із урахуванням коекспресії вищезазначених імуногістохімічних маркерів епітеліального фенотипу (ЦК18 та Е-кадгерину) та мезенхімального фенотипу (віментину та N-кадгерину) проведено розподіл ВНРГЗ за стадією ЕМТ. Відсутність ЕМТ відзначена в 36,6% ВНРГЗ. Не було статистично значущої залежності між появою ЕМТ та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2 = 0,4$, $p = 0,51$), проте встановлено, що для ВНРГЗ характерна більш висока її стадія. Так ЕМТ 0–1 стадії спостерігалась в 46,6% серед ВНРГЗ та в 93,3% серед ненабрякового раку грудної залози ($\chi^2 = 8,6$, $p < 0,01$).

Висновки. У випадку ВНРГЗ встановлено гетерогенний характер експресії цитокератину 18; рівень його експресії був нижчим порівняно з контрольною групою. Доведено також зниження експресії Е-кадгерину у ВНРГЗ ($p < 0,05$), що має прогностичне значення: для метастатичних ВНРГЗ характерне більш виражене зниження рівня Е-кадгерину ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$). Кореляційного зв'язку між наявністю ЕМТ та належністю РГЗ до груп дослідження не виявлено ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,51$). Водночас для ВНРГЗ встановлено вищу стадію ЕМТ.

Для цитування:

Білий О.М., Яковцова І.І., Івахно І.В. Особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації вторинно-набрякових раків грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. №3(54). С. 396–406. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>

Keywords:

secondary edematous breast cancer, epithelial-mesenchymal transition (EMT), E-cadherin, immunohistochemistry, N-cadherin, vimentin, cytokeratin 18, prognostic markers.

For correspondence:

Bilyi Oleksandr Mykolaiovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Oncology,
Radiology and Radiation Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: abely@ukr.net

© Bilyi O.M., Yakovtsova I.I.,
Ivakhno I.V., 2025

ABSTRACT

Background. Secondary edematous breast cancers (SEBC) do not possess distinct morphological or molecular characteristics, yet they are marked by more aggressive biological behavior compared to non-edematous forms. The issue of identifying morphological and molecular-biological criteria for SEBC that determine the clinical behavior of tumors remains unresolved.

Purpose – was to investigate the peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in SEBC.

Materials and methods. Two study groups were formed: Group I – SEBC (30 cases) and Group II – 15 patients with locally advanced non-edematous breast cancer at stages T3-4N1-3M0. The parameters studied included: expression of pancytokeratin, cytokeratin 18 (CK18), E-cadherin, vimentin, N-cadherin, and the stage of epithelial-mesenchymal transition (EMT).

Results. In SEBC, all cases showed a positive reaction of cancer cells to pancytokeratin, while a heterogeneous reaction to CK18 was observed, which was statistically significantly lower in SEBC compared to the control group. A decrease in E-cadherin expression in SEBC was also demonstrated ($p < 0.05$), with 46.6% of cases showing a negative reaction, which was accompanied by the appearance of N-cadherin expression in 50% of SEBC cases. A negative correlation between N-cadherin and E-cadherin expression was identified ($r = -0.46$, $p < 0.03$). The prognostic significance of E-cadherin expression was also established. It was shown that metastatic SEBCs are characterized by reduced E-cadherin expression ($\chi^2 = 8.8$, $p < 0.05$). Aberrant vimentin expression in the cytoplasm of cancer cells was found in 43.3% of SEBC cases. Based on the co-expression of epithelial phenotype markers (CK18 and E-cadherin) and mesenchymal phenotype markers (vimentin and N-cadherin), SEBC cases were classified according to EMT stage. EMT was absent in 36.6% of SEBC cases. No statistically significant association was found between the presence of EMT and the group affiliation of breast cancer ($\chi^2 = 0.4$, $p = 0.51$). However, SEBC was characterized by a higher EMT stage. EMT stages 0–1 were observed in 46.6% of SEBC cases versus 93.3% in non-edematous breast cancer ($\chi^2 = 8.6$, $p < 0.01$).

Conclusions. SEBC is characterized by heterogeneous expression of cytokeratin 18, with significantly lower levels compared to the control group. A decrease in E-cadherin expression was also established ($p < 0.05$), which has prognostic value: metastatic SEBC cases showed a more pronounced decrease in E-cadherin levels ($\chi^2 = 8.8$; $p < 0.05$). No correlation was found between the presence of EMT and breast cancer group affiliation ($\chi^2 = 0.4$; $p = 0.51$), although SEBC demonstrated a higher EMT stage.

For citation:

Bilyi OM, Yakovtsova II, Ivakhno IV. Peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in secondary edematous breast cancers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;3(54):396–406. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-08>

ВСТУП

Вторинно-набрякові раки грудної залози (ВНРГЗ) є окремим типом раку, який не має специфічних ознак і поєднує в собі різні гістологічні варіанти пухлини [9, 13]. Проте для ВНРГЗ, порівняно з ненабряковими формами раку, характерними є нижчий ступінь диференціювання, більша кількість випадків триплет-негативних форм (у межах 17,7–31,25 %), за даними деяких авторів – мають підвищену експресію Е-кадгерину, Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, генів, що залучені до неоангіогенезу (VEGF, TBXA2R, PTGS2/COX2, THBD/thrombomodulin, та ANGPT2/angiopoietin-2), AP-1 сигнальний шлях, включаючи транскрипційні фактори JUN, JUNB, FOS, FOSB, тощо [3, 4, 11, 19].

Одним із важливих прогностичних механізмів при злоякісних новоутвореннях різної локалізації

INTRODUCTION

Secondary edematous breast cancers (SEBC) represent a distinct type of breast cancer that lacks specific features and encompasses various histological tumor variants [9, 13]. However, compared to non-edematous forms, SEBC is characterized by a lower degree of differentiation, a higher incidence of triple-negative subtypes (ranging from 17.7% to 31.25%), and, according to some authors, increased expression of E-cadherin, Ki-67, PI3K/Akt, RhoC-GTPase, genes involved in neoangiogenesis (VEGF, TBXA2R, PTGS2/COX2, THBD/thrombomodulin, and ANGPT2/angiopoietin-2), and the AP-1 signaling pathway, including transcription factors such as JUN, JUNB, FOS, and FOSB [3, 4, 11, 19].

One of the important prognostic mechanisms in malignant tumors of various localizations is

є епітеліально-мезенхімальна трансформація (EMT), яка відображає перехід клітин від епітеліального до мезенхімального фенотипу. Наявні у науковій літературі дослідження висвітлюють прогностичне значення EMT та окремих генетичних мутацій при різних гістологічних формах раку грудної залози (РГЗ), тоді як особливості EMT та її клінічна роль у ВНРГЗ залишаються недостатньо вивченими [2, 5–7, 15, 17].

Саме визначення морфологічних та молекулярно-біологічних характеристик ВНРГЗ, зокрема особливостей EMT, є важливою умовою для розуміння їх клінічної поведінки та обґрунтування персоналізованої терапії.

Мета роботи – дослідити особливості та прогностичне значення епітеліально-мезенхімальної трансформації ВНРГЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було сформовано дві групи дослідження: I група – вторинно-набрякові РГЗ (ВНРГЗ) 30 випадків та II група – порівняння – 15 хворих на місцево-поширений рак грудної залози без набряку (ННРГЗ) в стадії T3-4N1-3M0.

Середній вік пацієнтів I групи склав $57,8 \pm 4,1$ року. 63,4% (19/30) раків мали діаметр < 5 см, 36,6% (11/30) – > 5 см. Середній діаметр пухлин становив $5,1 \pm 0,8$ см. 90% (27/30) раків були представлені протоковою карциномою. Інші 3 випадки – часточковою. 90% (27/30) ВНРГЗ мали диференціювання G3, інші 3 випадки – G2. За даними імуногістохімічних досліджень (ІГХ) трепан-біоптатів люмінальний тип А складав 13,3% (4/30), люмінальний тип В – 43,3% (13/30), тричі негативний тип – 26,66% (8/30), HER2-позитивний – 16,6% (5/30).

Всім пацієнткам була проведена неоад'ювантна терапія (НАПХТ). Терапія ранселексом була проведена на 10 пацієнткам. Часткова відповідь спостерігалась в 63,4% (19/30), у 36,6% (11/30) відбулася стабілізація процесу. Дослідження було проведено на операційному матеріалі. Відповідно випадки з повною відповіддю на НАПХТ не були взяті.

Пацієнтки II групи (контролю) мали вік $56,8 \pm 6,3$ року. Пухлини понад 5 см були у 33,3 %. Протоковий рак діагностовано у 13 хворих (86,6 %), часточковий – у 2 (13,4 %). В групі контролю переважали низькодиференційовані раки, що склали 86,6% (13/15). Люмінальний тип А встановлено в 33,3% (5/15), люмінальний тип В – в 53,3% (8/15), HER2 та тричі негативний типи в 6,6% (1/15) кожні.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на вказаних 30 пухлинах I групи та 15 пухлинах II групи. Оцінку епітеліального імунотипу проводили з використанням маркерів виробництва DAKO (Данія): панцитокератин (AE1/AE3), цитокератин 18 (CK18), E-кадгерин (EP700Y); оцінка мезенхімального імунотипу визначалась з використанням МКАТ до віментину (V9) та N-кадгерину (клон 3B9).

За ступенем EMT пухлини були розділені на 6 стадій: 0 – рак без EMT (без експресії мезенхімальних маркерів); 1 – рак з ознаками EMT, переважно епітеліального фенотипу (експресія епітеліальних маркерів переважала над мезенхімальними, $p < 0,05$); 2 – рак з проміжним епітеліальним фенотипом (експресія епітеліальних маркерів переважала над експресією мезенхімальних маркерів, $p > 0,05$); 3 – рак

epithelial-mesenchymal transition (EMT), which reflects the shift of cells from an epithelial to a mesenchymal phenotype. Existing scientific literature highlights the prognostic value of EMT and specific genetic mutations in various histological subtypes of breast cancer (BC); however, the features of EMT and its clinical relevance in SEBC remain insufficiently studied [2, 5–7, 15, 17].

Identifying the morphological and molecular-biological characteristics of SEBC, particularly EMT features, is crucial for understanding their clinical behavior and for substantiating personalized therapy approaches.

Objective – was to investigate the peculiarities and prognostic significance of epithelial-mesenchymal transition in SEBC.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Two study groups were formed: Group I – secondary edematous breast cancers (SEBC), 30 cases; and Group II – comparison group – 15 patients with locally advanced breast cancer without edema at stage T3-4N1-3M0.

The average age of patients in Group I was 57.8 ± 4.1 years. Tumors less than 5 cm in diameter were observed in 63.4% (19/30), and larger than 5 cm in 36.6% (11/30). The average tumor size was 5.1 ± 0.8 cm. In 90% (27/30) of cases, SEBC was represented by ductal carcinoma; the remaining 3 cases were lobular carcinoma. Grade 3 differentiation was found in 90% (27/30) of tumors, and grade 2 in 3 cases. According to immunohistochemical (IHC) data from core biopsies, the luminal A subtype was observed in 13.3% (4/30), luminal B in 43.3% (13/30), triple-negative in 26.66% (8/30), and HER2-positive in 16.6% (5/30).

All patients received neoadjuvant therapy (NACT). Rensellex-based therapy was administered to 10 patients. A partial response was observed in 63.4% (19/30), and stabilization in 36.6% (11/30). The study was conducted on surgical specimens. Cases with a complete response to NACT were excluded from the analysis.

Patients in Group II (control) had an average age of 56.8 ± 6.3 years. Tumors larger than 5 cm were present in 33.3% of cases. Ductal carcinoma was diagnosed in 13 patients (86.6%) and lobular carcinoma in 2 patients (13.4%). Poorly differentiated carcinomas predominated in the control group, accounting for 86.6% (13/15). The luminal A subtype was identified in 33.3% (5/15), luminal B in 53.3% (8/15), and both HER2-positive and triple-negative types in 6.6% (1/15) each.

IHC analysis was performed on the 30 tumors from Group I and the 15 tumors from Group II. The epithelial immunophenotype was evaluated using markers from DAKO (Denmark): pancytokeratin (AE1/AE3), cytokeratin 18 (CK18), and E-cadherin (EP700Y). The mesenchymal immunophenotype was assessed using monoclonal antibodies against vimentin (V9) and N-cadherin (clone 3B9).

Tumors were classified into six stages of EMT: 0 – tumors without EMT (no expression of mesenchymal markers); 1 – tumors with EMT signs and predominantly epithelial phenotype (expression of epithelial markers predominated over mesenchymal ones, $p < 0.05$); 2 – tumors with intermediate epithelial phenotype

з проміжним мезенхімальним фенотипом; 4 – рак з переважно мезенхімальним фенотипом; 5 – рак з мезенхімальним фенотипом.

Для оцінки інтенсивності експресії ІГХ маркерів (цитокератину 18, панцитокератину та віментину) використовували напівкількісну шкалу від 0 до 3+: 0 – відсутність експресії, «+» – слабка, «++» – помірна, «+++» – виражена експресія. Також підраховували відсоток імунопозитивних клітин у полі зору: 0 – відсутність експресії, 1 – 1-33% клітин, 2 – 34-66% клітин, 3 – 67-100% клітин.

Для Е- та N-кадгерину слабкою експресією (1+) вважалась слабка інтенсивність мембранного забарвлення та реакція менше ніж в 10% пухлинних клітин, помірна реакція (2+) – при інтенсивному забарвленні та реакції більше за 10% пухлинних клітин, виражена реакція (3+) – при інтенсивному забарвленні більшості пухлинних клітин.

ІГХ дослідження проводили два незалежні фахівці патології, рівень узгодженості між ними щодо відсотка експресії маркерів оцінювався за допомогою коефіцієнта міжкласової кореляції (ICC), який розраховувався в програмі «MedCalc» (Version 20.009, trial).

Дослідження проводилося відповідно до вимог біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідно до законів України. Всім хворим після підписання інформованої згоди на участь у даному дослідженні було проведено повноцінне обстеження.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета «MedCalc» (Version 20.009, trial). Для оцінки зв'язку між ознаками використовували точний критерій Фішера та непараметричний критерій χ^2 -квадрат Пірсона. Отримані значення показників груп дослідження представлені з обчисленням стандартної помилки середнього. Статистично значущими вважали результати при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Дослідження ЕМТ ґрунтувалося на оцінці коекспресії маркерів епітеліального фенотипу – цитокератину ПАН (ЦК ПАН), цитокератину 18 (ЦК18), Е-кадгерину – та мезенхімального фенотипу – віментину і N-кадгерину. Окремо було оцінено діагностичне та прогностичне значення кожного маркера.

Експресія ЦК ПАН була наявна в усіх 30 випадках ВНРГЗ, що є загальною ознакою злоякісних пухлин епітеліального гістогенезу [16]. Реакція локалізувалась в цитоплазмі клітин і переважно була вираженою або помірною, без суттєвих відмінностей порівняно з II групою РГЗ (без набряків).

ЦК18 є проміжним філаментом низької молекулярної ваги, що експресується в цитоплазмі епітеліальних клітин [10]. В ракових клітинах ЦК18 основної групи демонстрував гетерогенну реакцію, яка в 6,6% (2/30) була відсутня. Часто спостерігалась вогнищева слабка та помірна реакція окремих груп ракових клітин, що відповідало слабкому рівню експресії. У ВНРГЗ виявлено нижчий рівень експресії ЦК18 порівняно з II групою ($\chi^2 = 8,2$; поправка Йейтса; $p < 0,05$) (табл. 1). При цьому слабкий рівень експресії ЦК18 асоцію-

(epithelial marker expression predominated over mesenchymal, $p > 0.05$); 3 – tumors with intermediate mesenchymal phenotype; 4 – tumors with predominantly mesenchymal phenotype; 5 – tumors with mesenchymal phenotype.

To assess the intensity of IHC marker expression (CK18, pancytokeratin, and vimentin), a semi-quantitative scale from 0 to 3+ was used: 0 – no expression, «+» – weak, «++» – moderate, «+++» – strong expression.

The percentage of immunopositive cells per field of view was also recorded: 0 – no expression, 1 – 1–33% of cells, 2 – 34–66%, 3 – 67–100%.

For E-cadherin and N-cadherin, weak expression (1+) was defined as faint membrane staining in less than 10% of tumor cells; moderate expression (2+) – as intense staining in more than 10% of tumor cells; and strong expression (3+) – as intense staining in the majority of tumor cells.

The level of agreement between two pathologists in assessing marker expression was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC), calculated with the «MedCalc» software (Version 20.009, trial).

The research was conducted in compliance with bioethical standards, the principles of the Declaration of Helsinki (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and the applicable laws of Ukraine. All patients provided written informed consent prior to participation.

Statistical analysis of the results was conducted using «MedCalc» (Version 20.009, trial). Fisher's exact test and Pearson's chi-squared test were used to assess relationships between variables. Group data are presented with standard error of the mean (SEM). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

The EMT study was based on the assessment of co-expression of epithelial phenotype markers pancytokeratin (CK PAN), cytokeratin 18 (CK18), and E-cadherin and mesenchymal phenotype markers vimentin and N-cadherin. Each marker's diagnostic and prognostic significance was assessed separately.

Expression of CK PAN was present in all 30 SEBC cases, which is a common feature of malignant tumors of epithelial histogenesis [16]. The staining was localized in the cytoplasm and was predominantly strong or moderate, with no significant differences compared to Group II breast cancers.

CK18 is a low-molecular-weight intermediate filament expressed in the cytoplasm of epithelial cells [10]. In cancer cells of the main group, CK18 showed a heterogeneous pattern and was absent in 6.6% (2/30) of cases. Focal weak or moderate staining in clusters of cancer cells was often observed, corresponding to a low level of expression. SEBCs showed a significantly lower level of CK18 expression compared to Group II ($\chi^2 = 8.2$; Yates' correction; $p < 0.05$) (Table 1). A weak level of CK18 expression was associated with SEBC ($\chi^2 = 6.2$;

вався з ВНРГЗ ($\chi^2=6,2$, $p < 0,05$), а виражений рівень – з ННРГЗ ($\chi^2=9,5$, $p < 0,01$).

За даними літератури зниження ЦК18 відзначається в клітинних лініях РГЗ з вираженою метастатичною активністю MDA-MB-231, mitoxantrone-selected resistant MCF-7/MX cells, з мезенхімальним та стовбуровим фенотипами та пов'язане з експресією EpCAM частково через Wnt/ β -catenin сигнальний шлях [15]. В оглядовій статті Yang J et al. (2018) [20], яка охоплює 4857 випадків раку грудної залози з різних досліджень, зазначено, що підвищений рівень цитокератину 18 у крові асоціювався з експресією прогестеронових рецепторів, HER2, більшим розміром пухлини, наявністю метастазів у лімфатичних вузлах, низьким ступенем диференціювання пухлин і вважався прогностичним маркером перебігу захворювання. При цьому тканинна експресія ЦК18 була зниженою при формах РГЗ з більш агресивними клініко-морфологічними характеристиками [10, 20]. Отримані в нашому дослідженні дані щодо статистично значущого зниження рівня експресії ЦК18 у ВНРГЗ порівняно з ННРГЗ узгоджуються з результатами, наведеними у науковій літературі.

Е-кадгерин є білком міжклітинної адгезії та одним з прогностичних факторів РГЗ [2]. Втрата Е-кадгерину спостерігається в клітинах раків з низькодиференційованим фенотипом, зі зміною їх форми та втратою міжклітинної адгезії, асоціюється з метастазуванням, агресивною клінічною поведінкою, загальною виживаністю, стадією захворювання [2, 8, 21].

$p < 0.05$), while a strong level was more typical of non-edematous breast cancers ($\chi^2 = 9.5$; $p < 0.01$).

According to the literature, CK18 downregulation is observed in breast cancer cell lines with high metastatic potential such as MDA-MB-231, mitoxantrone-selected resistant MCF-7/MX cells, with mesenchymal and stem-like phenotypes, and is associated with EpCAM expression, partly through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [15]. In the review by Yang J. et al. (2018) [20], which analyzed 4,857 breast cancer cases from various studies, it was noted that elevated levels of cytokeratin 18 in the blood were associated with progesterone receptor and HER2 expression, larger tumor size, lymph node metastasis, lower tumor differentiation, and was considered a prognostic marker of disease progression. At the same time, tissue expression of CK18 was reduced in breast cancers with more aggressive clinicopathological features [10, 20]. The findings of our study showing a statistically significant decrease in CK18 expression in SEBC compared to non-edematous cases are consistent with the global literature.

E-cadherin is a cell adhesion protein and one of the prognostic factors in breast cancer [2]. Loss of E-cadherin is observed in cancer cells with a poorly differentiated phenotype, altered cell shape, and loss of intercellular adhesion, and is associated with metastasis, aggressive clinical behavior, overall survival, and disease stage [2, 8, 21].

In our study, E-cadherin expression was predominantly membranous, and in 36.6% (11/30) of Group I and 40%

Таблиця 1. Особливості експресії ІГХ маркерів та EMT РГЗ груп дослідження
Table 1. Characteristics of IHC marker expression and EMT in breast cancers of the study groups

Рівень експресії маркера, EMT Level of marker expression, EMT	I група, Group I n=30	II група, Group II n = 15	Вірогідність probability $p < 0,05$
Цитокератин 18 відсутність Absence of cytokeratin 18	2 (6,6%)	0	$\chi^2=8,2$, $p<0,05$
низький рівень / low level	13 (43,3%)	1 (6,6%)	
помірний / moderate	9 (30,1%)	4 (26,7%)	
виражений / marked	6 (20,0%)	10 (66,7%)	
Панцитокератин низький рівень Low level of pancytokeratin	2 (6,6%)	2 (13,3%)	$\chi^2=3,6$, $p=0,16$
помірний / moderate	13 (43,3%)	5 (33,3%)	
виражений / marked	15 (50,0%)	8 (53,3%)	
Е-кадгерин відсутність Absence of E-cadherin	14 (46,6%)	5 (33,3%)	$\chi^2=8,0$, $p<0,05$
низький рівень / low level	8 (26,6%)	2 (13,3%)	
помірний / moderate	7 (23,4%)	3 (20,0%)	
виражений / marked	1 (3,4%)	5 (33,4%)	
Н-кадгерин відсутність Absence of N-cadherin	15 (50%)	9 (60,0%)	$\chi^2=2,8$, $p=0,24$
низький рівень / low level	10 (33,3%)	6 (40,0%)	
помірний / moderate	5 (16,6%)	0	
виражений / marked	0	0	
Віментин відсутність Absence of vimentin	17 (56,6%)	10 (66,6%)	$\chi^2=3,5$, $p=0,32$
низький рівень / low level	7 (23,3%)	4 (33,4%)	
помірний / moderate	4 (13,3%)	0	
виражений / marked	2 (6,8%)	0	
EMT –	11 (36,6%)	7 (46,6%)	$\chi^2=0,4$, $p=0,51$
EMT +	19 (63,4%)	8 (53,4%)	
EMT 0–1 стадії / EMT stages 0–1	14 (46,6%)	14 (93,3%)	$\chi^2=8,6$, $p<0,01$
EMT 2–4 стадії / EMT stages 2–4	15 (53,4%)	1 (6,6%)	

У нашому дослідженні експресія Е-кадгерину була переважно мембранною та в 36,6% (11/30) I групи і 40% (6/15) II групи – непостійною цитоплазматичною. Часточкові РГЗ мали негативну реакцію до Е-кадгерину, протокові РГЗ мали позитивну реакцію в 65,0% (26/40), серед I групи 59,2% (16/27), серед II групи 76,9% (10/13) ($p > 0,05$).

Як видно з таблиці 1, для ВНРГЗ характерне зниження експресії Е-кадгерину за рахунок більшої кількості випадків з негативною та слабкою реакцією та меншою кількістю випадків з вираженою реакцією. Для ВНРГЗ виражена експресія Е-кадгерину (χ^2 з поправкою Йейтса = 8,0, $p < 0,05$) була нехарактерна і спостерігалась лише в 3,4% (1/30).

Дослідження особливостей експресії Е-кадгерину у ВНРГЗ показало, що зниження та втрата експресії Е-кадгерину були більш притаманні ракам з метастазуванням. Серед 22 спостережень метастатичних ВНРГЗ повну втрату експресії маркера зафіксовано у 43,3% випадків (13/22), тоді як неметастатичних – лише в 3,3% (1/8). Єдиний випадок вираженої експресії Е-кадгерину був серед неметастатичних ВНРГЗ. При проведенні статистичної обробки отриманих даних доведено, що для метастатичних ВНРГЗ характерне зниження рівня експресії Е-кадгерину ($\chi^2 = 8,8$, $p < 0,05$), що може бути використано як критерій прогнозу ВНРГЗ.

Н-кадгерин (нейрональний кадгерин) є трансмембранним глікопротеїном, що не має експресії в клітинах епітелію, проте його аберантна експресія може з'являтися в багатьох ракових пухлинах. В даному дослідженні реакція до N-кадгерину спостерігалась в 50% (15/15) ВНРГЗ, проте була переважно слабкою гетерогенною (див. табл. 1).

(6/15) of Group II cases, it was variably cytoplasmic. Lobular breast cancers showed a negative reaction to E-cadherin, while ductal carcinomas were positive in 65.0% (26/40) of cases – 59.2% (16/27) in Group I and 76.9% (10/13) in Group II ($p > 0.05$).

As shown in Table 1, SEBC is characterized by reduced E-cadherin expression, evidenced by a higher number of cases with negative and weak reactions and fewer cases with strong expression. Strong E-cadherin expression was uncharacteristic for SEBC (Yates' corrected $\chi^2 = 8.0$, $p < 0.05$) and was observed in only 3.4% (1/30) of cases.

The analysis of E-cadherin expression in SEBC revealed that reduced or absent E-cadherin expression was more typical of metastatic tumors. Among the 22 cases of metastatic SEBC, complete loss of E-cadherin expression was documented in 43.3% (13/22), whereas among non-metastatic SEBC cases, only one case (3.3%, 1/8) showed total loss. The only case of strong E-cadherin expression was observed in the non-metastatic SEBC group. Statistical analysis confirmed that metastatic SEBC was associated with significantly lower E-cadherin expression ($\chi^2 = 8.8$, $p < 0.05$), indicating its potential role as a prognostic marker for SEBC.

N-cadherin (neural cadherin) is a transmembrane glycoprotein that is not normally expressed in epithelial cells; however, aberrant expression may appear in various cancer types. In this study, N-cadherin expression was observed in 50% (15/30) of SEBC cases, though it was mostly weak and heterogeneous (see Table 1).

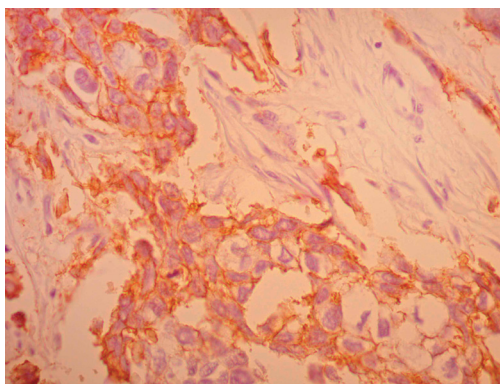
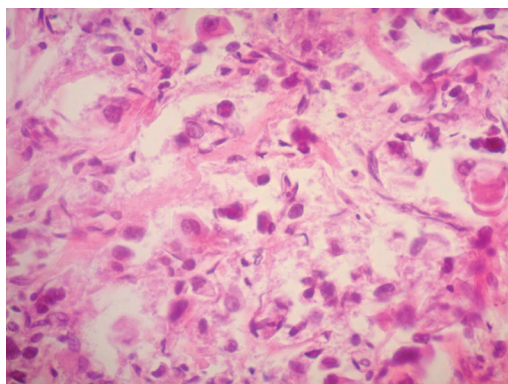


Рис. 1. Зліва: ВНРГЗ неспецифічного типу, плейоморфний варіант, з фенотипом EMT 3 ст. Раківі клітини розташовані відмежовано одна від іншої, мають поліморфну будову. Заб. Г+Е, зб. $\times 400$. Справа: виражена аберантна мембранна експресія N-кадгерину інвазивної ділянки ВНРГЗ, що мають фенотипові ознаки EMT

Fig. 1. Left: Secondary edematous breast cancer (SEBC) of non-specific type, pleomorphic variant, with EMT phenotype stage 3. Cancer cells are arranged separately from each other and exhibit polymorphic structure. Staining: H&E, magnification $\times 400$. Right: Pronounced aberrant membranous expression of N-cadherin in the invasive area of SEBC with phenotypic features of EMT

Не було жодного випадку з вираженою експресією маркера. Не виявлено різниці між групами дослідження за рівнем експресії N-кадгерину (див. табл. 1). Також доведено відсутність залежності між рівнем експресії N-кадгерину та метастазуванням ВНРГЗ ($\chi^2 = 3,4$, $p = 1,8$) при наявній тенденції до меншого рівня експресії маркера серед метастатичних ВНРГЗ. Так негативна реакція до N-кадгерину була в 75,0% (6/8) неметастатичних раків та в 40,9% (9/22) метастатичних,

There were no cases with strong N-cadherin expression. No significant differences were found between the study groups in terms of N-cadherin expression level (see Table 1). Additionally, no correlation was established between the level of N-cadherin expression and the presence of metastases in SEBC ($\chi^2 = 3.4$, $p = 1.8$), although there was a tendency toward lower N-cadherin expression in metastatic SEBC. Negative N-cadherin expression was observed in 75.0% (6/8) of non-metastatic cancers and in 40.9% (9/22)

а всі 5 випадків ВНРГЗ з помірною експресією маркера були серед метастатичних пухлин.

Було досліджено особливості коекспресії N-кадгерину та E-кадгерину, визначена зворотна кореляційна залежність ($r = -0,46$, $p < 0,03$), що визначає доведену появу експресії N-кадгерину при зниженні та втраті експресії E-кадгерину.

ОБГОВОРЕННЯ

За даними наукової літератури, феномен заміщення експресії E-кадгерину, типового для епітелію, N-кадгерином, або патологічним зростанням експресії N-кадгерину без зниження експресії E-кадгерину, має назву «cadherin switching» (CS) [1] або «кадгеринове перемикання». Цей процес сприяє метастазуванню, інвазії, ангиогенезу та апоптозу. Експресія N-кадгерину регулюється такими факторами як β -catenin, TGF- β , NF- κ B, Notch, miR-145 та іншим [22].

Віментин є проміжним мікрофіламентом та маркером клітин мезенхімального гістогенезу [12]. Поява експресії віментину за даними окремих авторів визначається в 18–75% РГЗ [5, 7] та свідчить про агресивну клінічну поведінку раків, зокрема за лімфоваскулярну інвазію, високий рівень експресії Ki-67, зниження диференціювання РГЗ, приналежність до триплетнегативного типу, є незалежним критерієм безрецидивної виживаності. Також доведено, що серед триплетнегативних РГЗ експресія віментину є значущим прогностичним критерієм, зокрема більш короткого терміну безрецидивної та загальної виживаності [5, 7, 18]. При цьому експресія віментину зустрічається також серед люмінальних типів РГЗ та, за окремими даними, відсутня статистична значуща залежність між негативним статусом пухлин до рецепторів естрогену та позитивною реакцією до віментину [18].

Як видно з таблиці 1, поява віментину спостерігалась в 43,3% (17/30) ВНРГЗ та в переважній кількості випадків – 53,3% (7/13) – була слабо виражена у вигляді слабкого чи помірного ступеня забарвлення окремих груп ракових клітин. У 4-х випадках реакція була розповсюдженою, з переважною кількістю ракових клітин та в 2-х випадках – з інтенсивною та помірною.

При порівнянні I та II груп дослідження не виявлено різниці в рівні експресії віментину ($p > 0,05$), проте простежується чітка тенденція до більшої кількості випадків з позитивною та більш інтенсивною реакцією ракових клітин до віментину саме серед ВНРГЗ ($p > 0,05$) (див. табл. 1). Отримані результати щодо відсутності асоціації експресії віментину та клініко-патологічними характеристиками РГЗ збігаються з даними окремих авторів [12, 14]. Зокрема за даними Purwanto I et al. [12] пряма кореляція між позитивною реакцією на віментин та загальною виживаністю пацієнтів з триплетнегативним РГЗ визначалась при проведенні монофакторного аналізу, але була відсутня при мультифакторному аналізі.

Таким чином, за отриманими даними відносно клінічного значення віментину не виявлено достовірно значущого підвищення експресії віментину серед метастатичних ВНРГЗ та доведено, що поява віментину не є характерною ознакою ВНРГЗ, проте більша відносна кількість випадків раків з позитивною

of metastatic ones. All five cases with moderate N-cadherin expression were observed among the metastatic tumors.

The co-expression patterns of N-cadherin and E-cadherin were analyzed, revealing an inverse correlation ($r = -0.46$, $p < 0.03$), indicating that the appearance of N-cadherin expression is associated with reduced or lost E-cadherin expression.

DISCUSSION

According to scientific literature, the phenomenon of replacing E-cadherin expression (typical for epithelial cells) with N-cadherin expression or an aberrant increase in N-cadherin expression without a decrease in E-cadherin is referred to as «cadherin switching» (CS) [1]. This process promotes metastasis, invasion, angiogenesis, and apoptosis. N-cadherin expression is regulated by factors such as β -catenin, TGF- β , NF- κ B, Notch, miR-145, and others [22].

Vimentin is an intermediate filament and a marker of mesenchymal cell origin [12]. According to some authors, vimentin expression is found in 18–75% of breast cancers (BC) [5, 7] and indicates aggressive clinical behavior, including lymphovascular invasion, high Ki-67 expression, low tumor differentiation, triple-negative type, and serves as an independent factor of recurrence-free survival. It has also been shown that vimentin expression among triple-negative BC is a significant prognostic factor, including shorter recurrence-free and overall survival [5, 7, 18]. At the same time, vimentin expression is also found among luminal BC types, and according to some data, there is no statistically significant association between ER-negative status and positive vimentin expression [18].

As shown in Table 1, vimentin expression was observed in 43.3% (17/30) of SEBC cases and in most cases – 53.3% (7/13) – it was weakly expressed as low to moderate staining in focal areas of tumor cells. In four cases, the staining was widespread across most cancer cells, and in two cases, it was of moderate to strong intensity.

Comparison between groups I and II showed no statistically significant difference in vimentin expression levels ($p > 0.05$), although there was a clear trend toward more frequent and intense positive staining in SEBC tumors ($p > 0.05$) (see Table 1). These findings are consistent with previously published data indicating no association between vimentin expression and clinicopathological characteristics of BC [12, 14]. For example, Purwanto I et al. [12] found that the correlation between vimentin positivity and overall survival in triple-negative BC patients was significant in univariate but not in multivariate analysis.

Thus, based on our findings, there was no statistically significant increase in vimentin expression among metastatic SEBC cases, and the presence of vimentin was not a defining feature of SEBC. However, the relatively higher frequency of tumors with positive staining for mesenchymal markers and decreased expression of epithelial markers in SEBC compared to non-edematous BC suggests the presence of EMT in SEBC. To confirm this hypothesis, the co-expression of four epithelial and mesenchymal phenotype markers CK18, E-cadherin, N-cadherin, and vimentin – was evaluated.

реакцією до кожного з досліджених маркерів мезенхімального фенотипу та зменшення рівня експресії маркерів епітеліального фенотипу серед ВНРГЗ в порівнянні з ННРГЗ свідчить про появу процесу EMT серед ВНРГЗ. Для доведення цього припущення було визначено коексперсію 4-х маркерів епітеліального та мезенхімального фенотипу: ЦК18, Е-кадгерин, N-кадгерин, віментин.

Доведено, що при зниженні реакції до ЦК18, відзначалась поява експресії віментину ($r = -0,097$, $p < 0,05$). Експресія віментину та N-кадгерину була відзначена у 43,3% (13/17) та в 50% (15/15) відповідно, що характеризує ракові пухлини, які здобули ознаки мезенхімального фенотипу. Було оцінено ступінь EMT за розробленою класифікацією (див. розділ «Матеріали та методи»).

Як видно з таблиці 1, відсутність EMT була в 36,6% ВНРГЗ та 46,6% раків групи порівняння. Тобто в цих випадках була відсутня експресія як віментину, так і N-кадгерину при часто зниженій експресії Е-кадгерину чи ЦК18. Слід зазначити, що незважаючи на відсутність експресії Е-кадгерину серед часточкових РГЗ, мезенхімальні маркери в 3-х випадках основної групи та 2-х випадках групи контролю були відсутні, що визначає відсутність EMT в 80,0% (4/5) часточкових РГЗ.

Як було зазначено раніше та видно з таблиці 1, поява експресії віментину чи N-кадгерину не є характерним для I групи при її порівнянні з II групою ($\chi^2=2,8$, $p = 0,24$ та $\chi^2=3,5$, $p = 0,32$). Відповідно, не було статистично значущої залежності між появою EMT та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2=0,4$, $p = 0,51$). Проте, при розподілі РГЗ на стадії EMT було виявлено, що для ВНРГЗ характерним є більш висока її стадія. Так, серед ВНРГЗ було 2 випадки 4-ї стадії та 5 випадків 3-ї стадії, тоді як серед РГЗ II групи випадки 3-ї та 4-ї стадій були відсутні. Крім того, в II групі відсутність EMT та перша її стадія спостерігались в 46,6% та 46,6%, тоді як серед ВНРГЗ – лише в 36,6% та 10,0% відповідно.

Також слід зазначити, що РГЗ з 3-ю та 4-ю стадіями EMT демонстрували характерні особливості гістологічної будови (див. рис. 1), а саме клітинний поліморфізм з появою ракових клітин веретеноподібної форми, слабка міжклітинне сполучення, виражені інвазивні властивості та метастазування. Всі 5 випадків ВНРГЗ 3-ї стадії EMT та всі 2 випадки 4-ї стадії були метастатичними раками. Проте наявність серед неметастатичних ВНРГЗ 1 випадку з 2-ю стадією та 1 випадку з 1-ю стадією EMT не дозволяє зробити висновок, що ступінь EMT

It was demonstrated that decreased CK18 staining was associated with the appearance of vimentin expression ($r = -0,097$, $p < 0,05$). Vimentin and N-cadherin expression were observed in 43.3% (13/17) and 50% (15/15) of cases, respectively, indicating a mesenchymal phenotype in these tumors. EMT stage was assessed using the developed classification (see Materials and Methods).

As shown in Table 1, EMT was absent in 36.6% of SEBC and 46.6% of comparison group tumors. In these cases, both vimentin and N-cadherin expression were absent, though E-cadherin or CK18 expression was often reduced. Notably, despite the absence of E-cadherin in lobular BC cases, mesenchymal markers were absent in 3 cases of the SEBC group and 2 in the control group, indicating absence of EMT in 80.0% (4/5) of lobular BCs.

As previously noted and shown in Table 1, the appearance of vimentin or N-cadherin expression is not characteristic of group I compared to group II ($\chi^2 = 2.8$, $p = 0.24$ and $\chi^2 = 3.5$, $p = 0.32$, respectively). Therefore, no statistically significant association was found between EMT presence and BC group classification ($\chi^2 = 0.4$, $p = 0.51$). However, stratification by EMT stage revealed that SEBC tumors had higher EMT stages. Specifically, SEBC included 2 cases at stage 4 and 5 cases at stage 3, while such stages were absent in group II tumors. Moreover, in group II, EMT was absent or at stage 1 in 46.6% and 46.6% of cases, respectively, compared to only 36.6% and 10.0% in SEBC.

It should also be noted that breast cancers with EMT stages 3 and 4 demonstrated specific histological features (see Fig. 1), namely cellular polymorphism with the appearance of spindle-shaped tumor cells, weak intercellular adhesion, pronounced invasive properties, and metastasis. All 5 cases of SEBC with EMT stage 3 and both cases with stage 4 were metastatic tumors. However, the presence of one non-metastatic SEBC case with EMT stage 2 and one with stage 1 does not allow us to conclude that the degree of EMT reliably

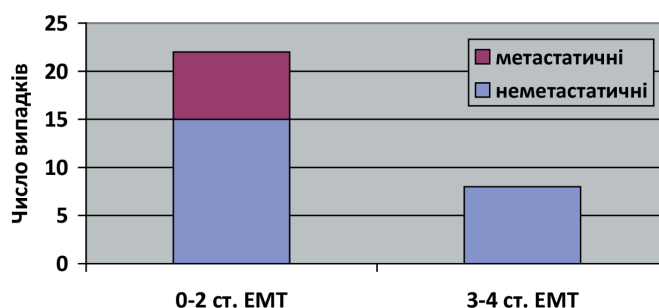


Рис. 2. Розподіл метастатичних та неметастатичних ВНРГЗ в залежності від переважання епітеліального фенотипу (0-2 ст EMT) та мезенхімального фенотипу (3-4 ст. EMT) ракових клітин ($\chi^2=3,3$, $p=0,06$)

Fig. 2. Distribution of metastatic and non-metastatic SEBC cases depending on the predominance of the epithelial phenotype (EMT stages 0–2) and the mesenchymal phenotype (EMT stages 3–4) of cancer cells ($\chi^2=3.3$, $p=0.06$)

вірогідно визначає наявність метастазування у регіонарні лімфатичні вузли. Тим не менш, простежується чітка тенденція щодо метастазування ВНРГЗ з переважанням мезенхімального фенотипу (3–4 стадій) в порівнянні з ВНРГЗ з переважанням епітеліального фенотипу ($\chi^2=3,3$, $p = 0,06$) та можна стверджувати, що відсутність статистично значущої залежності зумовлена недостатньою кількістю спостережень (рис. 2).

ВИСНОВКИ

У ВНРГЗ встановлено гетерогенний характер експресії цитокератину 18, рівень якого був нижчим порівняно з контрольною групою. Також доведено зниження експресії Е-кадгерину серед ВНРГЗ ($p < 0,05$), що має прогностичне значення: для метастатичних форм характерне зменшення його рівня ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$).

З урахуванням маркерів епітеліального фенотипу (панцитокератину, цитокератину 18, Е-кадгерину) та мезенхімального фенотипу (віментину та N-кадгерину) визначено, що ознаки EMT спостерігались в 63,4% ВНРГЗ.

Не виявлено кореляційної залежності між появою EMT та приналежністю РГЗ до груп дослідження ($\chi^2=0,4$, $p = 0,51$), проте встановлено, що для ВНРГЗ характерна більш висока її стадія.

Всі випадки ВНРГЗ 3-ї та 4-ї стадії EMT були метастатичними, проте не встановлено статистично значущої залежності між ступенем EMT та метастатичною активністю пухлини, що може бути зумовлено недостатньою кількістю випадків раків відповідних стадій EMT.

determines the presence of metastases in regional lymph nodes. Nevertheless, there is a clear trend toward metastasis in SEBC with a predominantly mesenchymal phenotype (EMT stages 3–4) compared to SEBC with a predominantly epithelial phenotype ($\chi^2=3.3$, $p = 0.06$), and it can be assumed that the lack of statistically significant association is due to the insufficient number of observations (Fig. 2).

CONCLUSIONS

In SEBC, a heterogeneous pattern of cytokeratin 18 expression was observed, with lower levels compared to the control group. A significant reduction in E-cadherin expression was also found among SEBC cases ($p < 0.05$), which holds prognostic value: decreased E-cadherin levels were characteristic of metastatic forms ($\chi^2 = 8.8$; $p < 0.05$).

Based on the evaluation of epithelial phenotype markers (pan-cytokeratin, cytokeratin 18, E-cadherin) and mesenchymal phenotype markers (vimentin and N-cadherin), EMT features were identified in 63.4% of SEBC cases.

No statistically significant correlation was found between the presence of EMT and group classification ($\chi^2 = 0.4$; $p = 0.51$); however, a higher EMT stage was more characteristic of SEBC.

All SEBC cases with EMT stage 3 or 4 were metastatic, although no statistically significant association was found between EMT stage and metastatic activity, which may be due to the limited number of cancer cases in the respective EMT stages.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bryan R. T. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2015. Vol. 370(1661). 20140042 p. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0042>
2. Corso G., Figueiredo J., De Angelis S. P. et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020. Vol. 24(11). P. 5930–5936. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15140>
3. Di Bonito M., Cantile M., Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Translational cancer research*. 2019. Vol. 8(5). P. S449–S456. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.03.24>
4. Fouad T. M., Barrera A. M. G., Reuben J. M. et al. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC-AJCC TNM staging system. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18(4). P. e228–e232. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30192-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30192-4)
5. Hemalatha A., Suresh T. N., Kumar M. L. Expression of vimentin in breast carcinoma, its correlation with Ki67 and other histopathological parameters. *Indian journal of cancer*. 2013. Vol. 50(3). P. 189–194. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118724>
6. Karihtala P., Auvinen P., Kauppila S. et al. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast cancer research and treatment*. 2013. Vol. 138(1). P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2442-0>
7. Khillare C. D., Sinai Khandeparkar S. G., Joshi A. R., Kulkarni M. M., Gogate B. P., Battin S. Immunohistochemical Expression of Vimentin in Invasive Breast Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Parameters. *Nigerian medical journal*. 2019. Vol. 60(1). P. 17–21. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_7_19
8. Li Z., Yin S., Zhang L., Liu W., Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(10). P. 16445–16455. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14860>
9. Mamouch F., Berrada N., Aoullay Z., El Khanoussi B., Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World journal of oncology*. 2018. Vol. 9(5–6). P. 129–135. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1161>
10. Menz A., Weibrecht T., Gorbokon N. et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors: a tissue

REFERENCES

1. Bryan RT. Cell adhesion and urothelial bladder cancer: the role of cadherin switching and related phenomena. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. 2015;370(1661):20140042. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0042>
2. Corso G, Figueiredo J, De Angelis SP et al. E-cadherin deregulation in breast cancer. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2020;24(11):5930–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15140>
3. Di Bonito M, Cantile M, Botti G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. *Translational cancer research*. 2019;8(5):S449–56. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.03.24>
4. Fouad TM, Barrera AMG, Reuben JM et al. Inflammatory breast cancer: a proposed conceptual shift in the UICC-AJCC TNM staging system. *The Lancet. Oncology*. 2017;18(4):e228–32. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30192-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30192-4)
5. Hemalatha A, Suresh TN, Kumar ML. Expression of vimentin in breast carcinoma, its correlation with Ki67 and other histopathological parameters. *Indian journal of cancer*. 2013;50(3):189–94. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.118724>
6. Karihtala P, Auvinen P, Kauppila S et al. Vimentin, zeb1 and Sip1 are up-regulated in triple-negative and basal-like breast cancers: association with an aggressive tumour phenotype. *Breast cancer research and treatment*. 2013;138(1):81–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2442-0>
7. Khillare CD, Sinai Khandeparkar SG, Joshi AR, Kulkarni MM, Gogate BP, Battin S. Immunohistochemical Expression of Vimentin in Invasive Breast Carcinoma and Its Correlation with Clinicopathological Parameters. *Nigerian medical journal*. 2019;60(1):17–21. DOI: https://doi.org/10.4103/nmj.NMJ_7_19
8. Li Z, Yin S, Zhang L, Liu W, Chen B. Prognostic value of reduced E-cadherin expression in breast cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(10):16445–55. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14860>
9. Mamouch F, Berrada N, Aoullay Z, El Khanoussi B, Errihani H. Inflammatory Breast Cancer: A Literature Review. *World journal of oncology*. 2018;9(5–6):129–35. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1161>
10. Menz A, Weibrecht T, Gorbokon N et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors:

- microarray study on 11,952 tumors. *Molecular medicine*. 2021. Vol. 27(1). 16 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00274-7>
11. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment*. 2015. Vol. 153(3). P. 477–491. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
 12. Purwanto I., Leo B., Hutajulu S. H. et al. Prognostic Value of Vimentin in Triple Negative Breast Cancer Patients Depends on Chemotherapy Regimen and p53 Mutant Expression. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2023. Vol. 15. P. 515–524. DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S418696>
 13. Sahraoui G., Rahoui N., Driss M., Mrad K. Inflammatory breast cancer: An overview about the histo-pathological aspect and diagnosis. *International review of cell and molecular biology*. 2024. Vol. 384. P. 47–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.001>
 14. Schmidt G., Solomayer E. F., Bohle R. M. et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020. Vol. 146(8). P. 2109–2116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03210-0>
 15. Shi R., Liu L., Wang F. et al. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cellular signalling*. 2020. Vol. 76. 109810 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109810>
 16. Sun H., Ding Q., Sahin A. A. Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Breast Tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2023. Vol. 147(10). P. 1119–1132. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0464-RA>
 17. Vora H. H., Patel N. A., Rajvik K. N. et al. Cytokeratin and vimentin expression in breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2009. Vol. 24(1). P. 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1177/172460080902400106>
 18. Yamashita N., Tokunaga E., Kitao H. et al. Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013. Vol. 139(5). P. 739–746. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1376-6>
 19. Mao Y., Keller E. T., Garfield D. H. et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2013. Vol. 32(0). P. 303–315.
 20. Yang J., Gao S., Xu J., Zhu J. Prognostic value and clinicopathological significance of serum- and tissue-based cytokeratin 18 express level in breast cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018. Vol. 38(2). BSR20171145 p. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171145>
 21. Younis L. K., El Sakka H., Haque I. The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer. *International journal of health sciences*. 2007. Vol. 1(1). P. 43–51.
 22. Zhan-Qi C., Zhi W., Ping L. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherap*. 2019. Vol. 118. 109320 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109320>
 - a tissue microarray study on 11,952 tumors. *Molecular medicine*. 2021;27(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00274-7>
 11. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast cancer research and treatment*. 2015;153(3):477–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3559-0>
 12. Purwanto I, Leo B, Hutajulu SH et al. Prognostic Value of Vimentin in Triple Negative Breast Cancer Patients Depends on Chemotherapy Regimen and p53 Mutant Expression. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2023;15:515–24. DOI: <https://doi.org/10.2147/BCTT.S418696>
 13. Sahraoui G, Rahoui N, Driss M, Mrad K. Inflammatory breast cancer: An overview about the histo-pathological aspect and diagnosis. *International review of cell and molecular biology*. 2024;384:47–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2024.02.001>
 14. Schmidt G, Solomayer EF, Bohle RM et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020;146(8):2109–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-020-03210-0>
 15. Shi R, Liu L, Wang F et al. Downregulation of cytokeratin 18 induces cellular partial EMT and stemness through increasing EpCAM expression in breast cancer. *Cellular signalling*. 2020;76:109810. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109810>
 16. Sun H, Ding Q, Sahin AA. Immunohistochemistry in the Diagnosis and Classification of Breast Tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2023;147(10):1119–32. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0464-RA>
 17. Vora HH, Patel NA, Rajvik KN et al. Cytokeratin and vimentin expression in breast cancer. *The International journal of biological markers*. 2009;24(1):38–46. DOI: <https://doi.org/10.1177/172460080902400106>
 18. Yamashita N, Tokunaga E, Kitao H et al. Vimentin as a poor prognostic factor for triple-negative breast cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(5):739–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-013-1376-6>
 19. Mao Y, Keller ET, Garfield DH et al. Stroma cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2013;32(0):303–15.
 20. Yang J, Gao S, Xu J, Zhu J. Prognostic value and clinicopathological significance of serum- and tissue-based cytokeratin 18 express level in breast cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2018;38(2):BSR20171145. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20171145>
 21. Younis LK, El Sakka H, Haque I. The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer. *International journal of health sciences*. 2007;1(1):43–51.
 22. Zhan-Qi C, Zhi W, Ping L. Aberrant N-cadherin expression in cancer. *Biomedicine & Pharmacotherap*. 2019;118:109320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109320>

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження доцільно спрямувати на розширення вибірки пацієнток з вторинно-набряковими формами раку грудної залози для валідації отриманих морфологічних та імуногістохімічних критеріїв. Перспективним є також вивчення взаємозв'язку між стадією епітеліально-мезенхімальної трансформації та чутливістю пухлин до терапії, а також включення молекулярно-генетичних методів для виявлення потенційних мішеней для таргетного лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Future studies should focus on expanding the sample of patients with secondary edematous breast cancer to validate the identified morphological and immunohistochemical criteria. It is also promising to investigate the relationship between the stage of epithelial-mesenchymal transition and tumor sensitivity to therapy, as well as to incorporate molecular-genetic approaches to identify potential targets for targeted treatment.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Білий Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: abely@ukr.net

моб.: +38 (067) 280-73-89

Внесок автора: написання статті, аналітичний розділ, написання висновків.

Яковцова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: docpathomorph@gmail.com

моб.: +38 (067) 571-18-11

Внесок автора: формування мети та задачі роботи, аналіз отриманих результатів дослідження, формування висновків.

Івахно Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії та судово-медичної експертизи Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

моб.: +38 (095) 665-39-91

Внесок автора: аналіз отриманих даних із застосуванням методів статистики.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bilyi Oleksandr Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: abely@ukr.net

tel.: +38 (067) 280-73-89

Author's contribution: writing an article, analytic division, writing conclusions.

Yakovtsova Iryna Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: docpathomorph@gmail.com

tel.: +38 (067) 571-18-11

Author's contribution: formulating the purpose and objectives of the work, analysis of the obtained results, formulating conclusions.

Ivakhno Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Examination of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: igorv.ivakhno@gmail.com

tel.: +38 (095) 665-39-91

Author's contribution: analysis of the obtained data using statistical methods.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
27.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-09>
УДК: 616-001.44-056.257-08:616.2-003.3:612.1.018.2



Оцінка кількості рідини в грудній клітці у пацієнтів з політравмою з різним індексом маси тіла під впливом звичайного та рестриктивного режимів інфузійної терапії

Гогія М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
Курсов С.В.², <https://orcid.org/0000-0003-3539-1489>, e-mail: s.v.kursov@gmail.com
Марков О.В.¹, <https://orcid.org/0009-0009-3306-4098>, e-mail: Markov.a.w@gmail.com
Ляшок А.Л.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2098-1697>, e-mail: andrii.liashok@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Assessment of thoracic fluid volume in polytrauma patients with different body mass indexes under standard and restrictive infusion therapy regimens

Gogiya M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7891-6922>, e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
Kursov S. V.², <https://orcid.org/0000-0003-3539-1489>, e-mail: s.v.kursov@gmail.com
Markov O.V.¹, <https://orcid.org/0009-0009-3306-4098>, e-mail: Markov.a.w@gmail.com
Liashok A.L.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2098-1697>, e-mail: andrii.liashok@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

політравма, ожиріння, рестриктивна інфузійна ресусцитація, вміст рідини в грудній клітці, ідеальна маса тіла, гемодилуція, перевантаження рідиною.

Для кореспонденції:

Гогія Мадона Отарівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: m.o.gogia@karazin.ua

© Гогія М.О., Курсов С.В.,
Марков О.В., Ляшок А.Л., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Надмірне накопичення рідини, зумовлене синдромом капілярного витоку, є частим ускладненням політравми, а ожиріння поглиблює цей ризик, оскільки стандартні обчислення об'єму інфузій за фактичною масою тіла можуть завищувати реальний об'єм розподілу.

Мета роботи – оцінити вплив різних категорій індексу маси тіла та двох стратегій розрахунку об'єму інфузійної терапії на накопичення рідини в грудній клітці впродовж першого тижня після травми.

Матеріали та методи. У проспективне когортне дослідження включено 106 дорослих із політравмою, до складу якої входила закрита абдомінальна травма, яким виконано ургентну лапаротомію. Пацієнтів розподілено на чотири групи: нормальний ІМТ (18,5 – 24,9 кг/м², $n = 34$), надмірна маса тіла (25 – 29,9 кг/м², $n = 36$), ожиріння І ступеня з розрахунком інфузії за фактичною масою (30 – 34,9 кг/м², $n = 21$) та ожиріння І ступеня з рестриктивним розрахунком за ідеальною масою (ІВВ, $n = 15$). Добовий об'єм в/в інфузії становив 30 мл × фактична маса + патологічні втрати рідини в групах 1–3 та 40 мл × ІВВ + втрати у групі 4. Вміст рідини в грудній клітці (ТФС) визначали методом електричної біоімпедансії (60 кГц) на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу; рівень гемоглобіну вимірювали до та через 1 год після початкової ресусцитації.

Результати. У першу добу група ожиріння-фактична маса мала найвищий ТФС (7,19 ± 0,58 л) порівняно з групами нормальної ваги (6,45 ± 0,49 л), надмірної маси (6,76 ± 0,71 л) та ожиріння-ІВВ (6,67 ± 0,53 л; $P < 0,05$) і зберігала цей надлишок протягом усього періоду спостереження. Зниження гемоглобіну було більш вираженим у групі ожиріння-фактична маси (-24,3 ± 6,3 г/л) порівняно з іншими групами (-17,9 ± 8,3 г/л у нормальній масі тіла; $P < 0,05$), що вказує на більшу гемодилуцію. Рестриктивний ІВВ-підхід забезпечив показники ТФС, зіставлювані з пацієнтами без ожиріння, попри подібні показники тяжкості травми та операційної крововтрати.

Висновки. Розрахунок об'єму інфузійної терапії за фактичною масою у хворих з ожирінням призводить до клінічно значущого накопичення рідини в грудній клітці та більш вираженої гемодилуції. Рестриктивна схема з використанням ідеальної маси тіла ефективніше підтримує баланс рідини й може знижувати ризик легеневих ускладнень. Доцільно розглянути впровадження ІВВ-орієнтованих розрахунків у ранньому періоді ресусцитації пацієнтів із політравмою та ожирінням.

Для цитування:

Гогія М. О., Курсов С. В., Марков О.В., Ляшок А.Л. Оцінка кількості рідини в грудній клітці у пацієнтів з політравмою з різним індексом маси тіла під впливом звичайного та рестриктивного режимів інфузійної терапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 407–418. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-09>

Keywords:

polytrauma, obesity, restrictive fluid resuscitation, thoracic fluid content, ideal body weight, hemodilution, fluid overload.

For correspondence:

Gogiya Madona Otariyna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of General Surgery,
Anesthesiology and Palliative Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: m.o.gogiya@karazin.ua

© Gogiya M.O., Kursov S.V.,
Markov O.V., Liashok A.L., 2025

ABSTRACT

Background. Capillary-leak-driven fluid overload is a frequent complication in polytrauma, and obesity further amplifies this risk because standard body-weight-based resuscitation may overestimate the true distribution volume.

Purpose – to evaluate how different body-mass-index categories and two infusion-volume calculation strategies influence thoracic fluid accumulation during the first week after injury.

Materials and methods. A prospective cohort of 106 adults with polytrauma that included closed abdominal injury underwent emergency laparotomy and was divided into four groups: normal BMI (18.5 – 24.9 kg/m², $n = 34$), overweight (25 – 29.9 kg/m², $n = 36$), obese I with conventional fluid dosing (30–34.9 kg/m², actual body weight, $n = 21$), and obese I with restrictive dosing based on ideal body weight (IBW, $n = 15$). Daily intravenous volumes were 30 ml × actual weight + pathologic losses in groups 1–3 and 40 ml × IBW + losses in group 4. Thoracic fluid content (TFC) was measured by 60-kHz electrical bioimpedance on days 1, 3, 5, 7; hemoglobin levels were recorded before and 1 h after initial resuscitation.

Results. On day 1 the obese-conventional group exhibited the highest TFC (7.19 ± 0.58 L) compared with normal (6.45 ± 0.49 L), overweight (6.76 ± 0.71 L), and obese-IBW patients (6.67 ± 0.53 L; $P < 0.05$) and maintained this excess throughout the study period. Hemoglobin fell more sharply in the obese-conventional cohort (-24.3 ± 6.3 g/L) versus the other groups (-27.9 ± 8.3 g/L in normal weight; $P < 0.05$), indicating greater hemodilution. Restrictive IBW-based dosing mitigated thoracic fluid accumulation to values comparable with non-obese patients despite similar injury severity scores and operative blood loss.

Conclusions. Calculating infusion volumes from actual body weight in obese polytrauma patients leads to clinically significant thoracic fluid overload and greater hemodilution. A restrictive regimen using ideal body weight better preserves fluid balance and may lower the risk of pulmonary complications. Adoption of IBW-guided dosing should be considered when managing early resuscitation in this population.

For citation:

Gogiya MO, Kursov SV, Markov OV, Liashok AL. Assessment of thoracic fluid volume in polytrauma patients with different body mass indexes under standard and restrictive infusion therapy regimens. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;3(54):407–418. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-09>

ВСТУП

Політравма залишається однією з провідних причин передчасної смерті та інвалідизації у світі, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним захворюванням. За оцінками Global Burden of Disease Study 2021, травматичні ушкодження зумовлюють понад 10% загального тягаря хвороб, а в країнах із низьким та середнім рівнем доходу – до 15% [1]. Одночасно пандемія ожиріння продовжує набирати обертів: глобальна поширеність IMT ≥ 30 кг/м² зросла вдвічі з 1990 р. і нині перевищує 650 млн осіб дорослого населення. У популяції постраждалих з політравмою частка пацієнтів із ожирінням коливається від 20 до 35%, а ожиріння III ст. достовірно підвищує госпітальну летальність порівняно з нормальною масою тіла [2].

Політравма є серйозною причиною для розвитку шоку та SIRS [3–5]. Синдром капілярного витoku є ускладненням, що притаманне для шоку та реакції системної запальної відповіді (SIRS) [3, 6]. Втрата рідини із судин до інтерстицію відбувається через

INTRODUCTION

Polytrauma remains one of the leading causes of premature death and disability worldwide, second only to cardiovascular and oncological diseases. According to the Global Burden of Disease Study 2021, traumatic injuries account for over 10% of the total disease burden, and in low- and middle-income countries, this figure reaches up to 15% [1]. Simultaneously, the obesity pandemic continues to escalate: the global prevalence of BMI ≥ 30 kg/m² has doubled since 1990 and now exceeds 650 million adults. Among polytrauma patients, the proportion of individuals with obesity ranges from 20% to 35%, and class III obesity significantly increases in-hospital mortality compared to patients with normal body weight [2].

Polytrauma is a major trigger for the development of shock and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) [3–5]. Capillary leak syndrome is a complication commonly associated with both shock and SIRS [3, 6]. Fluid loss from the intravascular space into

патологічне збільшення проникності судинної стінки в умовах масивної продукції прозапальних медіаторів [4–6]. Легеневі капіляри мають дуже тонкі стінки, що, з одного боку, сприяє вільному газообміну між альвеолами та капілярами, проте, з іншого боку, завжди асоційоване з збільшенням втрати через них внутрішньосудинної рідини, що загрожує розвитком синдрому гострої дихальної недостатності [7, 8]. Причиною накопичення рідини в легеновому інтерстиції часто є неадекватно високий темп рідинної ресусцитації [9]. Традиційні ліберальні схеми кристалоїдної ресусцитації, які ігнорують індивідуальні особливості маси тіла та судинної проникності, асоціюються з погіршенням газообміну, ARDS та збільшенням летальності. Огляд 2025 р. підкреслює, що агресивне плазмозаміщення корелює з вищою частотою поліорганної недостатності і дедалі частіше поступається місцем персоналізованому, цільовим протоколам «fluid stewardship» [10]. Аналогічно, рандомізовані дослідження у хворих з травматичним геморагічним шоком демонструють, що рестриктивна ресусцитація знижує частоту коагулопатій і ускладнень порівняно з конвенційними підходами [11], тоді як критичний огляд 2024 р. наголошує на потребі переоцінки ліберальної кристалоїдної стратегії в перші години після травми [12].

Пацієнти з ожирінням мають нижчу питому водомісткість жирової тканини, а кровотік повільніший, ніж у м'язовій тканині. Невиправдане масштабування об'єму рідини на актуальну масу тіла призводить до кумуляції «вільної» води в тканинах з меншим компартментом розподілу та підвищує ризик інтраторакального водного «перевантаження». Метааналіз 2022 р. показав, що використання ідеальної маси тіла (IBW, ideal body weight) для розрахунку інфузії у хворих з ожирінням асоціюється з нижчою летальністю порівняно з підходом «мл × актуальна маса тіла» [13]. Водночас результати деяких досліджень вказують, що надлишкова рідина «менш шкідлива» у молодших або огрядних пацієнтів, але вимагає ретельного моніторингу й ранньої «дересусцитації» [14]. Таким чином, консенсусу щодо оптимальної формули розрахунку досі немає, а великі проспективні дослідження відсутні.

Електрична біоімпедансна оцінка Thoracic Fluid Content (TFC) набуває популярності як швидкий та безпечний спосіб виявлення внутрішньогрудної гіпергідратації. У кардіології та педіатричній реанімації TFC уже зарекомендував себе як маркер раннього набряку легень та капілярного витоку [15], а останні оглядові публікації демонструють точність і відтворюваність методики в умовах відділень інтенсивної терапії [16]. Проте об'єм доказів щодо застосування TFC у дорослих політравмованих пацієнтів – особливо з різними категоріями IMT – залишається обмеженим [17].

Мета роботи – вивчення кількості рідини в грудній клітці у пацієнтів з політравмою, які мали різний індекс маси тіла (IMT), і до яких застосовувалися різні способи розрахунку добової інфузійної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження було включено 106 пацієнтів із політравмою, обов'язковим структурним компонентом якої була закрыта абдомінальна травма. Усі пацієнти

the interstitium occurs due to pathological increases in vascular wall permeability under conditions of massive production of pro-inflammatory mediators [4–6]. Pulmonary capillaries have extremely thin walls, which on the one hand facilitates efficient gas exchange between the alveoli and capillaries, but on the other hand, is consistently associated with increased intravascular fluid loss through the alveolar-capillary barrier, predisposing to the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) [7, 8]. A frequent cause of fluid accumulation in the pulmonary interstitium is an inadequately high rate of fluid resuscitation [9]. Traditional liberal crystalloid resuscitation protocols, which disregard individual differences in body weight and vascular permeability, are associated with impaired gas exchange, ARDS, and increased mortality. A 2025 review highlights that aggressive plasma volume replacement correlates with a higher incidence of multiple organ failure and is increasingly being replaced by personalized, goal-directed «fluid stewardship» protocols [10]. Similarly, randomized trials in patients with traumatic hemorrhagic shock demonstrate that restrictive resuscitation reduces the incidence of coagulopathies and complications compared to conventional approaches [11], while a critical 2024 review emphasizes the need to reassess liberal crystalloid strategies during the early hours post-trauma [12].

Patients with obesity have lower specific water content in adipose tissue, and blood flow is slower compared to that in muscle tissue. Inappropriate scaling of fluid volume to actual body weight leads to the accumulation of «free» water in tissues with a smaller distribution compartment and increases the risk of intrathoracic fluid overload. A 2022 meta-analysis demonstrated that using ideal body weight (IBW) to calculate fluid infusion in obese patients is associated with lower mortality compared to the «mL × actual body weight» approach [13]. At the same time, several studies suggest that fluid overload may be «less harmful» in younger or obese patients but still requires close monitoring and early «deresuscitation» [14]. Thus, there is still no consensus on the optimal calculation formula, and large prospective studies are lacking.

Thoracic Fluid Content (TFC) assessment using electrical bioimpedance is gaining popularity as a rapid and safe method for detecting intrathoracic hyperhydration. In cardiology and pediatric intensive care, TFC has already proven to be a marker of early pulmonary edema and capillary leak [15], and recent review publications demonstrate the accuracy and reproducibility of the method in intensive care unit settings [16]. However, the body of evidence regarding the use of TFC in adult polytrauma patients-particularly across different BMI categories-remains limited [17].

Objective – of the study was to assess the amount of thoracic fluid in polytrauma patients with different body mass index (BMI) values who received daily infusion therapy calculated using various approaches.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study included 106 patients with polytrauma, all of whom had closed abdominal injury as a mandatory structural component. All patients underwent emergency

були прооперовані в ургентному порядку шляхом лапаротомії. Залежно від величини індексу маси тіла (ІМТ) пацієнтів розподілено на чотири дослідні групи. До першої групи увійшли 34 пацієнти з нормальними показниками ІМТ ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$), до другої – 36 осіб із надлишковою масою тіла (ІМТ $25\text{--}29,9\text{ кг/м}^2$), третю ($n = 21$) та четверту ($n = 15$) групи склали пацієнти з ожирінням І ступеня (ІМТ $30\text{--}34,9\text{ кг/м}^2$), яким призначали різні схеми розрахунку добового об'єму інфузійної терапії. Таким чином, було сформовано чотири дослідні групи.

Для обґрунтування підходів до визначення обсягу інфузійної терапії у пацієнтів з ожирінням було обрано контингент постраждалих із закритою травмою живота. Такий вибір зумовлений тим, що гостра хірургічна патологія органів черевної порожнини та позаочеревинного простору, як правило, супроводжується необхідністю тривалого парентерального введення рідини, значними патологічними втратами внаслідок секвестрації в набряклій очеревині, стінці кишківника, жировій клітковині позаочеревинного простору, а також втратою рідини через дренажні системи та декомпресійні зонди. Відповідно, такі пацієнти часто потребують значного обсягу інфузійної підтримки та ретельного контролю водно-електролітного балансу [18].

Характеристики чотирьох груп пацієнтів із політравмою, до складу якої входила закрыта абдоминальна травма, наведено в таблиці 1. У таблиці подано показники гемодинаміки при надходженні хворих до операційної, а також рівень гемоглобіну (Hb) у крові – при госпіталізації до операційного блоку та через одну годину після проведення інфузійної ресусcitaції із застосуванням кристалічних плазмозамінників. Після завершення початкового етапу інфузійної терапії всі пацієнти отримували трансфузію компонентів крові: еритроцитарної маси при зниженні Hb $< 90\text{ г/л}$ і свіжозамороженої плазми.

Розрахунок обсягу інфузійної терапії в умовах ВІТ проводився за наступним принципом: для пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп добовий обсяг визначали за формулою 30 мл/кг актуальної маси тіла з додатковим урахуванням патологічних втрат рідини. Для хворих 4-ї групи інфузійна терапія призначалась із розрахунку на ідеальну масу тіла (IBW, ideal body weight).

IBW розраховували, орієнтуючись на рекомендації Європейського товариства інтенсивної терапії та Британського торакального товариства [19].

$\text{IBW (кг)} = 50 + 2,3 \times (\text{зріст (см)} / 2,54 - 60)$ для чоловіків (1)
 $\text{IBW (кг)} = 45,5 + 2,3 \times (\text{зріст (см)} / 2,54 - 60)$ для жінок (2)

Пацієнтам 4-ї групи добовий обсяг інфузійної терапії забезпечували із розрахунку $40\text{ мл} \times \text{IBW}$ + повна компенсація патологічних втрат рідини.

surgery via laparotomy. Based on body mass index (BMI) values, patients were divided into four study groups. The first group included 34 patients with normal BMI ($18,5\text{--}24,9\text{ kg/m}^2$); the second group consisted of 36 patients who were overweight (BMI $25\text{--}29,9\text{ kg/m}^2$); the third ($n = 21$) and fourth ($n = 15$) groups comprised patients with class I obesity (BMI $30\text{--}34,9\text{ kg/m}^2$), who received different infusion therapy volume calculation protocols. Thus, four study groups were formed.

To substantiate the approaches for determining the volume of infusion therapy in patients with obesity, the study focused on individuals with closed abdominal trauma. This choice was based on the fact that acute surgical pathology of the abdominal and retroperitoneal organs typically necessitates prolonged parenteral fluid administration due to significant pathological losses. These losses result from fluid sequestration in edematous peritoneum, bowel wall, retroperitoneal adipose tissue, as well as from fluid loss through drainage systems and decompression tubes. Consequently, such patients often require large volumes of infusion support and meticulous monitoring of fluid and electrolyte balance [18].

The characteristics of the four groups of polytrauma patients, all of whom had closed abdominal trauma, are presented in Table 1. The table includes hemodynamic parameters upon admission to the operating room, as well as hemoglobin (Hb) levels-both at the time of hospitalization to the surgical unit and one hour after infusion resuscitation using crystalloid plasma substitutes. After completion of the initial stage of infusion therapy, all patients received blood component transfusion: packed red blood cells were administered when Hb levels dropped below 90 g/L , along with fresh frozen plasma.

The calculation of infusion therapy volume in the ICU was performed according to the following principle: for patients in Groups 1, 2, and 3, the daily infusion volume was determined using the formula of 30 mL/kg of actual body weight, with additional consideration of pathological fluid losses. For patients in Group 4, infusion therapy was calculated based on ideal body weight (IBW).

IBW was calculated according to the recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine and the British Thoracic Society [19]:

$\text{IBW (kg)} = 50 + 2,3 \times (\text{height (cm)} / 2,54 - 60)$ for men (1)
 $\text{IBW (kg)} = 45,5 + 2,3 \times (\text{height (cm)} / 2,54 - 60)$ for women (2)

For patients in Group 4, the daily infusion volume was administered based on the formula of $40\text{ mL} \times \text{IBW}$, along with full compensation for pathological fluid losses.

Таблиця 1. Характеристика хворих з політравмою, одним з компонентів якої була закрыта травма живота, що включені до дослідження ($M \pm SD$)
Table 1. Characteristics of polytrauma patients with closed abdominal injury included in the study ($M \pm SD$)

Показник / Група Indicator / Group	Група 1 норм. маса тіла Group 1 Normal weight $n=34$	Група 2 надлиш. маса тіла Group 2 Overweight $n=36$	Група 3 ожиріння 1ст. Group 3 Obesity 1st degree $n=21$	Група 4 ожиріння 1ст. Group 4 Obesity 1st degree $n=15$
Чоловіки/жінки / Men/women	29/5	32/4	15/6	10/5
Вік, роки / Age, years	$37,97 \pm 14,92$	$38,69 \pm 12,90$	$34,62 \pm 12,89$	$42,53 \pm 8,92$
Зріст, м / Height, m	$1,75 \pm 0,06$	$1,74 \pm 0,06$	$1,71 \pm 0,07$	$1,68 \pm 0,07$
Маса тіла, кг / Weight, kg	$70,79 \pm 5,25$	$80,03 \pm 6,24$	$94,62 \pm 8,82$	$90,60 \pm 7,64$

Продовження табл. 1

Показник / Група Indicator / Group	Група 1 норм. маса тіла Group 1 Normal weight n=34	Група 2 надлиш. маса тіла Group 2 Overweight n= 36	Група 3 ожиріння 1ст. Group 3 Obesity 1st degree n=21	Група 4 ожиріння 1ст. Group 4 Obesity 1st degree n=15
ІМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	23,14±1,10	26,49±1,18	32,13±1,54	32,18±1,53
Площа тіла, м ² / Body area, m ²	1,85±0,10	1,96±0,10	2,12±0,14	2,05±0,12
Ідеальна маса тіла, кг розрахункова Ideal body weight, kg estimated	69,70±6,49	68,83±6,08	65,99±8,24	62,38±6,86
Оцінка AIS, бали / AIS score, points	3,15±0,36	3,11±0,32	3,10±0,44	3,20±0,41
Оцінка ISS, бали ISS score, points	27,85±8,10	27,58±8,44	23,52±3,75	27,07±9,59
Hb при надходженні, г/л Hb on admission, g/l	128,8±8,7	127,8±8,0	127,1±18,6	130,1±7,6
Hb через 1 год. рідин. ресусцит., г/л Hb after 1 hour of fluid resuscitation, g/l	99,4±9,1	100,5±10,3	102,8±12,3	98,5±9,8
Систол. АТ, мм Hg Systolic blood pressure, mm Hg	106,9±15,6	106,1±16,7	109,8±11,1	108,0±18,1
Діастол. АТ, мм Hg Diastolic blood pressure, mm Hg	68,7±8,6	66,8±9,4	70,5±6,7	67,7±9,8
Середн. АТ, мм Hg Mean BP, mm Hg	81,4±10,9	79,9±11,7	83,6±7,9	81,1±12,5
Частота пульсу, од./хв при надходж. Pulse rate, units/min at arrival	101,6±10,3	100,8±10,1	96,6±11,7	100,6±11,0
ЦВТ, мм H ₂ O CVT, mm H ₂ O	12,65±9,07	10,28±8,61	12,86±5,61	12,00±8,19
Шоковий індекс Shock index	0,99±0,26	0,99±0,27	0,89±0,16	0,98±0,30
Модифікований шоковий індекс Modified Shock Index	1,29±0,32	1,31±0,33	1,17±0,21	1,29±0,38

Примітка:

знайдено достовірні розбіжності при порівнянні показників маси тіла, ІМТ та площі поверхні тіла у пацієнтів з нормальною й надлишковою масою тіла та у хворих з ожирінням обох (3 і 4) груп. Між іншими показниками розбіжностей не знайдено.

Note:

statistically significant differences were found in body weight, BMI, and body surface area between patients with normal and overweight status and those with obesity (Groups 3 and 4). No significant differences were observed in the other parameters.

Для кількісної оцінки змін вмісту рідини в грудній клітці в процесі проведення лікування в теперішній час широко застосовуються електричні імпедансні дослідження. Адже вони не зв'язані із променевим навантаженням, не потребують транспортування пацієнта, під час якого можуть обмежуватися можливості якісної ШВЛ, застосування кисню та гемодинамічної

Electrical impedance measurements are now widely used for the quantitative assessment of changes in thoracic fluid content during treatment. These methods are free of radiation exposure and do not require patient transport, which may otherwise limit the quality of mechanical ventilation, oxygen therapy, and hemodynamic support. Thoracic fluid content is represented by the parameter

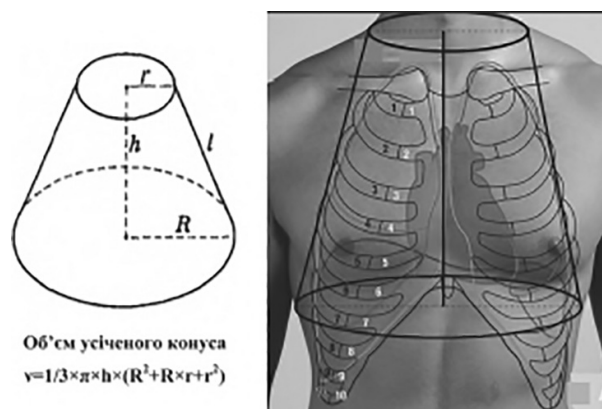


Рис. 1. Обчислення об'єму грудної клітки на основі моделі усіченого конуса з подальшим визначенням вмісту рідини в грудях за допомогою вимірювання величини електричного грудного імпедансу [20, 21]
Fig. 1. Calculation of thoracic volume based on the truncated cone model, followed by determination of thoracic fluid content through measurement of thoracic electrical impedance [20, 21]

корекції. Кількість рідини в грудній клітці характеризують показником Thoracic Fluid Content (TFC), який виражають в умовних одиницях на 1 Ом ($1/\Omega$) або на 1 КОм ($1/k\Omega$) величини електричного грудного імпедансу (рис. 1) [20, 21].

Для визначення величини грудного електричного імпедансу на шию та грудну клітку хворих накладали кільцеві електроди та використовували частоту електричного струму 60 КГц на реографі Реоком (ХАІ-Медика).

Об'єм рідини в грудній клітці розраховували за формулою:

$$V = \gamma \times v / Z \times (R - r), \quad (3)$$

де V – об'єм рідини в грудній клітці, cm^3 ;

γ – усереднена питома електрична провідність крові = $150 \text{ Ом} \cdot \text{см}$;

v – об'єм грудної клітки, cm^3 ;

Z – електричний імпеданс грудної клітки в Омах;

R – радіус грудної клітки, що дорівнює $C / 2\pi$;

r – радіус шиї, що дорівнює $c / 2\pi$;

$\pi = 3,14$.

Різниця ($R - r$) допомагає зменшити похибку, що зумовлена наявністю в грудній клітці хребтового стовбура, що несе досить значний відсоток сполучної тканини, яка містить лише 20-30% рідини та має питому електричну провідність лише $8,3 \text{ Ом} \cdot \text{см}$ [11, 12]. Відсоток води в грудній клітці визначали за формулою:

Відсоток води = $100 \times \text{TFC} / \text{об'єм грудної клітки}$ (4)

Вміст рідини в грудній клітці в умовних одиницях в розрахунку на 1 КОм розраховували за формулою:

Вміст води в грудній клітці ($1/k\Omega$) = $1000 / Z$ (5),

де Z – електричний імпеданс грудної клітки в Омах.

Дослідження виконували на 1-шу, 3-тю, 5-ту та 7-му добу від отримання травми в умовах ВІТ.

Програму дослідження було розглянуто та схвалено Комісією з етики та біоетики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Протокол № 2 від 03.10.2021 р.). Документація була підготовлена відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964 р., з оновленням 2013 р.), «Міжнародних етичних настанов для біомедичних досліджень за участю людини» (CIOMS, 2016), а також приведена у відповідність до таких міжнародних та національних нормативно-правових актів: «Конвенція про права людини і біомедицину» (Ов'єдо, 1997), Настанова ICH-GCP E6(R2) щодо належної клінічної практики, Регламент ЄС 2016/679 (GDPR) з питань захисту персональних даних, Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» № 2801-XII від 19.11.1992 р., Закон України «Про захист персональних даних» № 2297-VI від 01.06.2010 р., Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. та Наказ МОЗ України № 199 від 22.09.2005 р.

Усі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні та на обробку персональних даних. Лікувально-діагностичні заходи проводилися з дотриманням вимог чинних нормативів, принципів добровільності участі, забезпечення конфіденційності та безпеки пацієнтів.

Результати дослідження оброблено за допомогою визнаних методів сучасної математичної статистики та представлено у вигляді $M \pm SD$ (значення середньої статистичної величини $\pm$ стандартне відхилення). Для визначення достовірності відмінності результатів перевіряли вибірки на нормальність розподілу. При

Thoracic Fluid Content (TFC), which is expressed in arbitrary units per ohm ($1/\Omega$) or per kilohm ($1/k\Omega$) of thoracic electrical impedance (Fig. 1) [20, 21].

To measure thoracic electrical impedance, ring electrodes were placed on the patients' neck and chest, and an electrical current frequency of 60 kHz was applied using the Reokom rheograph (KHA-Medica).

The volume of fluid in the thoracic cavity was calculated using the following formula:

$$V = \gamma \times v / Z \times (R - r), \quad (3)$$

where: V – volume of fluid in the thoracic cavity, cm^3 ;

γ – average specific electrical conductivity of blood = $150 \Omega \cdot \text{cm}$;

v – thoracic volume, cm^3 ;

Z – thoracic electrical impedance, in ohms;

R – radius of the chest, equal to $C / 2\pi$;

r – radius of the neck, equal to $c / 2\pi$;

$\pi = 3.14$.

The difference ($R - r$) helps to reduce the error caused by the presence of the vertebral column within the thoracic cavity, which contains a considerable proportion of connective tissue. This tissue holds only 20–30% fluid and has a specific electrical conductivity of just $8.3 \Omega \cdot \text{cm}$ [11, 12].

The percentage of water in the thoracic cavity was calculated using the following formula:

Water percentage = $100 \times \text{TFC} / \text{thoracic volume}$ (4)

Thoracic fluid content in arbitrary units per kilohm was calculated using the formula:

Thoracic fluid content ($1/k\Omega$) = $1000 / Z$ (5)

where Z is the thoracic electrical impedance in ohms.

The study was conducted on days 1, 3, 5, and 7 following the trauma in the intensive care unit (ICU).

The study protocol was reviewed and approved by the Ethics and Bioethics Committee of V.N. Karazin Kharkiv National University (Protocol No. 2 dated October 3, 2021).

All documentation was prepared in accordance with the provisions of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964, with updates in 2013), the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS, 2016), and aligned with the following international and national regulatory acts: the Convention on Human Rights and Biomedicine (Oviedo, 1997), the ICH-GCP E6(R2) guideline on Good Clinical Practice, EU Regulation 2016/679 (GDPR) on personal data protection, the Law of Ukraine «Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care» No. 2801-XII of November 19, 1992, the Law of Ukraine «On Personal Data Protection» No. 2297-VI of June 1, 2010, as well as Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, and No. 199 dated September 22, 2005.

All study participants provided written informed consent for participation and for the processing of personal data.

Diagnostic and therapeutic procedures were performed in accordance with current regulations, adhering to the principles of voluntary participation, confidentiality, and patient safety.

The study results were analyzed using established methods of modern statistical analysis and presented as $M \pm SD$ (mean $\pm$ standard deviation).

To determine the significance of differences between groups, data sets were first tested for normality. For normally distributed data, analysis of variance (ANOVA) with the

нормальному розподілі використовували дисперсійний аналіз з параметричним критерієм множинних порівнянь Шеффе. При відсутності нормальності розподілу використовували непараметричні критерії множинних порівнянь Данна та Крускала-Уолліса.

parametric Scheffé post hoc test was used. For data not normally distributed, the nonparametric Dunn's test and Kruskal-Wallis test for multiple comparisons were applied.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати дослідження представлено в таблиці 2. Вже на 1-шу добу дослідження показник TFC у пацієнтів 3-ї групи, тих хто мав ожиріння та отримувач інфузійну терапію із звичайного розрахунку, був достовірно більшим, ніж у хворих 1-ї, 2-ї та 4-ї групи. Механічний розрахунок обсягу інфузії на актуальну масу тіла в пацієнтів з ожирінням приводив до накопичення рідини в грудній клітці. Адже жирова тканина містить значно менше рідини, ніж, наприклад, м'язи та паренхіма внутрішніх органів. Швидкість кровотоку в жировій тканині також є меншою. Таким чином надлишок рідини, що введена парентерально,

RESULTS

The study results are presented in Table 2. Already on day 1, the TFC value in Group 3 patients-those with obesity who received infusion therapy based on actual body weight-was significantly higher than in patients from Groups 1, 2, and 4.

Mechanical calculation of infusion volume using actual body weight in obese patients led to fluid accumulation in the thoracic cavity. This is because adipose tissue contains substantially less water than, for example, muscle tissue or the parenchyma of internal organs. In addition, blood flow in adipose tissue is slower. As a result, the excess parenterally administered fluid

Таблиця 2. Динаміка вмісту рідини в грудній клітці в групах дослідження (M±SD)
Table 2. Dynamics of thoracic fluid content in the study groups (M±SD)

Показник / Група Indicator / Group	Група 1 норм. маса тіла Group 1 Normal weight n=34	Група 2 надлиш. маса тіла Group 2 Overweight n= 36	Група 3 ожиріння 1ст. Group 3 Obesity 1st degree n=21	Група 4 ожиріння 1ст. Group 4 Obesity 1st degree n=15
Обсяг інфузії, мл / Infusion volume, ml	2124±158	2401±187	2839±265	2495±274
Ендогенна вода, мл / Endogenous water, ml	460±24	490±26	530±35	510±30
Об'єм грудної клітки, см ³ / Chest volume, cm ³	9444±791	9855±1031	10179±785	9579±805
p	2	3	1	
Thoracic fluid content (TFC), cm ³	6447±493	6762±709	7193±583	6668±528
1-ша доба / 1st day				
p	2	3	1	2
3-тя доба / 3rd day	6211±473	6516±680	7234±625	6722±550
p	2	3	1	2
5-та доба / 5rd day	6152±487	6436±702	6968±568	6357±519
p		3	1	2
7-ма доба / 7rd day	6057±488	6394±670	6876±566	6256±494
p	2	3	1	2
% води в грудній клітці, 1-ша доба % water in the chest, 1st day	68,34±2,26	68,63±1,58	70,69±1,77	69,65±1,39
p		3	1	2
3-тя доба / 3rd day	65,84±2,10	66,14±1,48	71,05±2,16	70,23±2,40
p		3	1	2
5-та доба / 5rd day	65,20±1,99	65,29±1,52	68,45±1,38	66,43±2,59
p		3	1	2
7-ма доба / 7th day	64,16±1,00	64,89±1,21	67,54±1,18	65,35±1,60
p	2	3	1	2
Вміст рідини в грудній клітці, 1/КΩ / 1-ша доба Chest fluid content, 1/KΩ / Day 1	37,93±1,51	37,60±1,16	39,14±1,27	38,00±0,97
p		3	1	2
3-тя доба / 3rd day	36,55±1,41	36,24±1,07	39,34±1,53	38,31±1,32
p		3	1	2
5-та доба / 5th day	36,19±1,42	35,78±1,19	37,91±1,17	35,65±0,86
p		3	1	2
7-ма доба / 7th day	35,61±0,94	35,55±0,99	37,40±1,19	36,23±1,26
p		3	1	2

Примітка: символом * позначено наявність достовірної відмінності при порівнянні показників між певними групами.

Note: an asterisk (*) indicates a statistically significant difference between specific groups.

розподіляється на користь інших органів та тканин. І ця рідина може бути зайвою. Накопичення рідини в легеневому інтерстиції веде до погіршення механічних властивостей легень, погіршенню вентиляції та вентиляційно-перфузійних співвідношень. Це може привести до виникнення дихальної недостатності [22].

Показник TFC у хворих 3-ї групи був достовірно більшим, ніж аналогічний показник у хворих всіх інших груп протягом всього часу дослідження. Відсоток води в грудній клітці у пацієнтів 3-ї групи був достовірно більшим на 1-шу добу, ніж у хворих з нормальним ІМТ та хворих з надлишковою масою тіла. Якщо у пацієнтів з нормальним ІМТ на 1-шу добу він сягав ($68,34 \pm 2,26\%$), а у хворих з надлишковою масою тіла ($68,63 \pm 1,58\%$), то у пацієнтів 3-ї групи він в цей час становив ($70,69 \pm 1,77\%$) (при обох порівняннях $P < 0,05$). У пацієнтів 4-ї групи він достовірно не відрізнявся від таких показників хворих 1-ї та 2-ї групи. Короткочасно на 3-тю добу дослідження відсоток води в грудній клітці у пацієнтів 4-ї групи був достовірно більшим, ніж у хворих 1-ї та 2-ї групи. А у хворих 3-ї групи він залишався достовірно більшим до кінця обстеження. Причому на 5-ту та 7-му добу достовірно перевищував відсоток рідини в грудній клітці у хворих 4-ї групи. Наприкінці дослідження відсоток води в грудній клітці у хворих 1-ї групи становив ($64,16 \pm 1,00\%$), у пацієнтів 2-ї групи ($64,89 \pm 1,21\%$), то у пацієнтів з ожирінням, які отримували інфузію в звичайному темпі, відсоток рідини в грудній клітці сягав ($67,54 \pm 1,18\%$), що також було достовірно більше, ніж у хворих з ожирінням, які отримували рідину в рестриктивному режимі – ($65,35 \pm 1,60\%$) – 4-та група дослідження.

Вміст рідини в грудній клітці в умовних одиницях на 1 КОМ одразу з 1-ї доби дослідження був достовірно більшим у хворих 3-ї групи, ніж у пацієнтів 1-ї, 2-ї та 4-ї групи. Для хворих 1-ї групи цей показник становив ($37,93 \pm 1,51$) 1/КΩ; для пацієнтів 2-ї групи – ($37,60 \pm 1,16$) 1/КΩ, а для хворих 4-ї групи – ($38,00 \pm 0,97$) 1/КΩ. Тоді як у пацієнтів 3-ї групи він сягав ($39,14 \pm 1,27$) 1/КΩ (для всіх порівнянь з 3-ю групою $P < 0,05$). Ці співвідношення залишалися незмінними протягом всього часу дослідження. В кінці обстеження вміст рідини в грудній клітці в умовних одиницях на 1 КОМ у хворих 1-ї групи становив ($35,61 \pm 0,94$) 1/КΩ, у хворих 2-ї групи був ($35,55 \pm 0,99$) 1/КΩ, а у пацієнтів 4-ї групи дорівнював ($36,23 \pm 1,26$) 1/КΩ, тоді як у пацієнтів 3-ї групи сягав ($37,40 \pm 1,19$) 1/КΩ.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати свідчать про наявність зв'язку між індексом маси тіла пацієнтів та зміною концентрації гемоглобіну після проведення інфузійної терапії в ургентному періопераційному періоді. Зокрема, у пацієнтів з ожирінням, яким обсяг інфузійної терапії розраховувався на актуальну масу тіла, відзначено більш виражене зниження рівня гемоглобіну після проведення рідинної ресусцитації. Це може свідчити про відносне гемодилуційне переважання, що пов'язане з особливостями розподілу водної фракції в організмі осіб із надлишковою жировою масою.

becomes redistributed to other organs and tissues, where it may be unnecessary.

Fluid accumulation in the pulmonary interstitium impairs the mechanical properties of the lungs, worsens ventilation and ventilation-perfusion matching, and may ultimately lead to the development of respiratory failure [22].

The TFC value in Group 3 patients remained significantly higher than in all other groups throughout the entire study period.

On day 1, the percentage of water in the thoracic cavity in Group 3 was significantly higher compared to patients with normal BMI and those who were overweight. Specifically, in patients with normal BMI, it was ($68.34 \pm 2.26\%$), and in overweight patients – ($68.63 \pm 1.58\%$), whereas in Group 3 patients it reached ($70.69 \pm 1.77\%$) ($P < 0.05$ for both comparisons).

In Group 4, the percentage of thoracic water content did not significantly differ from the values observed in Groups 1 and 2.

On day 3, there was a transient increase in thoracic water content in Group 4, which became significantly higher than in Groups 1 and 2. However, in Group 3, this parameter remained significantly elevated until the end of the observation period.

On both day 5 and day 7, the percentage of thoracic water in Group 3 was also significantly higher than in Group 4.

At the end of the study, the percentage of thoracic water content was ($64.16 \pm 1.00\%$) in Group 1, ($64.89 \pm 1.21\%$) in Group 2, and ($67.54 \pm 1.18\%$) in obese patients who received conventional-rate fluid infusion (Group 3). This was also significantly higher than in obese patients receiving fluid under a restrictive protocol (Group 4), where it was ($65.35 \pm 1.60\%$).

From day 1 of the study, thoracic fluid content expressed in arbitrary units per kilohm (1/kΩ) was significantly higher in Group 3 patients compared to those in Groups 1, 2, and 4.

In Group 1, the TFC value was (37.93 ± 1.51) 1/kΩ; in Group 2 – (37.60 ± 1.16) 1/kΩ; and in Group 4 – (38.00 ± 0.97) 1/kΩ. In contrast, patients in Group 3 had a TFC value of (39.14 ± 1.27) 1/kΩ ($P < 0.05$ for all comparisons with Group 3).

These differences remained consistent throughout the entire study period.

At the end of the observation, the thoracic fluid content in Group 1 was (35.61 ± 0.94) 1/kΩ, in Group 2 – (35.55 ± 0.99) 1/kΩ, and in Group 4 – (36.23 ± 1.26) 1/kΩ, while in Group 3 it reached (37.40 ± 1.19) 1/kΩ.

DISCUSSION

The obtained results indicate a relationship between patients' body mass index (BMI) and changes in hemoglobin concentration following infusion therapy during the urgent perioperative period.

Specifically, in obese patients who received infusion volumes calculated based on actual body weight, a more pronounced decrease in hemoglobin levels was observed after fluid resuscitation. This may reflect relative hemodilutional overload associated with the distinctive distribution of the body's water fraction in individuals with excess adipose tissue.

Натомість у групі, де обсяг інфузійної терапії був скоригований з урахуванням ідеальної маси тіла (IBW), спостерігалася менша вираженість зниження концентрації гемоглобіну, що може вказувати на доцільність використання IBW як більш точного орієнтира при визначенні обсягу інфузійної терапії у пацієнтів з ожирінням. Ці спостереження узгоджуються з публікаціями, в яких акцентується на обмеженні рідинної ресусцитації в умовах політравми, особливо за наявності факторів, що підвищують ризик інтерстиційної гіпергідратації, таких як ожиріння [3–5].

Крім цього, було продемонстровано, що рестриктивна інфузійна тактика, розрахована за ідеальною масою тіла (IBW), достовірно знижує приріст Thoracic Fluid Content (Δ TFC) у першу добу після госпіталізації хворих при політравмі порівняно зі стандартним режимом, особливо у пацієнтів з $IMT \geq 30$ кг/м². Отримані результати узгоджуються з сучасними клінічними та експериментальними даними, що підтверджують переваги обмеженого об'єму кристалоїдів як до легневих, так і до системних ускладнень.

Когортні та рандомізовані дослідження за останні роки засвідчили, що обмеження початкової інфузії до < 30 мл/кг знижує частоту ARDS, поліорганної недостатності та коагулопатій у травмованих пацієнтів [11, 23]. Наші дані про менший приріст TFC підкріплюють ці спостереження і демонструють фізіологічний механізм захисту легень, зменшення інтраторакального «fluid creep» у фазі системного запалення.

У хворих з ожирінням гідрофобність жирової тканини та нижча перфузія призводять до меншого об'єму розподілу для водної фракції, що робить їх особливо чутливими до перевантаження рідиною. Наші результати про більший приріст TFC у стандартній групі при $IMT \geq 35$ кг/м² корелює з даними систематичного огляду про підвищену летальність від легневих ускладнень саме в цій підгрупі [24]. У той же час «парадокс ожиріння» щодо виживання в ОРІТ, описаний у низці робіт, може пояснюватися саме раннім а не кумулятивним надлишком ендогенної рідини; наш протокол дересусцитації після 24 год частково нівелював цей ефект.

Отже, результати дослідження підтверджують необхідність індивідуалізованого підходу до інфузійної терапії у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням. Урахування ідеальної, а не фактичної маси тіла може дозволити уникнути надмірної гемодилуції та потенційно знизити ризики пов'язані з перевантаженням об'ємом.

ВИСНОВКИ

Застосування традиційної схеми інфузійної терапії – 30 мл × фактична маса тіла + компенсація патологічних втрат у пацієнтів із політравмою та супутнім ожирінням призводить до надмірної акумуляції рідини в грудній клітці. Доцільно використовувати рестриктивний протокол, що передбачає 40 мл × ідеальна маса тіла + компенсація патологічних втрат, який обмежує внутрішньогрудну гіпергідратацію, та тим самим знижує ризик розвитку дихальної недостатності.

In contrast, in the group where infusion volume was adjusted according to ideal body weight (IBW), the decline in hemoglobin concentration was less pronounced, suggesting that IBW may serve as a more accurate reference point for determining infusion volumes in obese patients.

These observations are consistent with published data emphasizing the importance of limiting fluid resuscitation in the context of polytrauma, particularly when risk factors for interstitial hyperhydration, such as obesity, are present [3–5].

In addition, it was demonstrated that a restrictive infusion strategy based on ideal body weight (IBW) significantly reduces the increase in Thoracic Fluid Content (Δ TFC) during the first 24 hours after hospital admission for polytrauma, compared to the standard regimen-especially in patients with a BMI ≥ 30 kg/m².

The results align with current clinical and experimental evidence supporting the benefits of limiting crystalloid volumes in preventing both pulmonary and systemic complications.

Recent cohort and randomized studies have shown that restricting initial fluid resuscitation to < 30 mL/kg reduces the incidence of ARDS, multiple organ failure, and coagulopathies in trauma patients [11, 23].

Our findings of a lower Δ TFC further support these observations and illustrate a physiological mechanism of lung protection through reduced intrathoracic «fluid creep» during the systemic inflammatory response phase.

In obese patients, the hydrophobic nature of adipose tissue and reduced perfusion result in a smaller distribution volume for the aqueous fraction, making them particularly susceptible to fluid overload.

Our findings of a greater increase in TFC in the standard treatment group with BMI ≥ 35 kg/m² are consistent with data from a systematic review indicating increased mortality from pulmonary complications specifically in this subgroup [24].

At the same time, the so-called «obesity paradox» in ICU survival described in several studies may be explained by early-rather than cumulative-excess of endogenous fluid; our dereuscitation protocol initiated after 24 hours may have partially mitigated this effect.

Thus, the results of this study support the necessity of an individualized approach to infusion therapy in overweight and obese patients.

Accounting for ideal rather than actual body weight may help avoid excessive hemodilution and potentially reduce volume overload-associated risks.

CONCLUSIONS

The use of the traditional infusion therapy regimen – 30 mL × actual body weight plus compensation for pathological losses-in polytrauma patients with concomitant obesity leads to excessive fluid accumulation in the thoracic cavity.

It is advisable to apply a restrictive protocol based on 40 mL × ideal body weight plus compensation for pathological losses, which limits intrathoracic hyperhydration and thereby reduces the risk of respiratory failure.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferrari A.J., Santomauro D.F., Aali A., Abate Y.H., Abbafati C., Abbastabar H., та ін. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 *The Lancet*. 2024. Vol. 403, № 10440. P. 2133–2161. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
2. Cromwell P.M., Reynolds I.S., Heneghan H.M., Glasgow S.M. Obesity and outcomes in trauma – a systematic review and meta-analysis *Injury*. 2023. Vol. 54, № 2. P. 469–480. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.10.026>
3. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic inflammatory response syndrome *StatPearls*. National Library of Medicine. Last update: May 29, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
4. Li R., Ye J.J., Gan L., Zhang M., Sun D., Li Y., Wang T., Chang P. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2024. Vol. 50. P. 1313–1330. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-023-02388-5>
5. Pape C., Moore E.E., McKinley, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma *Injury*. 2022. Vol. 53, № 7. P. 2400–2412. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020138322002832>
6. Siddall E., Khatri M., Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management *Kidney International*. 2017. Vol. 92, № 1. P. 37–46. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S008525381730073X>
7. Yuan Y. Vascularized lung tissue engineering *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019. P. 179–187. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128012383655629>
8. Whitsett A., Zacharias W., Swarr D., Kalinichenko V.V. Cell- and tissue-based therapies for lung disease *Principles of Tissue Engineering (Fifth Edition)*. 2020. Chapter 67. P. 1253–1272. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128184226000691>
9. Claude-De Granado R., Mehta R.L. Fluid overload in the ICU: evaluation and management *BMC Nephrology*. 2016. Vol. 17. P. 109. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>
10. Pantet O., Ageron F.X., Zingg T. Advances in resuscitation and dereuscitation *Current Opinion in Critical Care*. 2025. Vol. 31, № 3. P. 277–284. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001267>
11. Wang X., Pu L., Xu H., Niu L., Yang C. Effects of restrictive fluid resuscitation on the clinical efficacy of treating traumatic hemorrhagic shock combined with traumatic coagulopathy *Signa Vitae*. 2024. Vol. 20, № 1. DOI: <https://doi.org/10.22514/sv.2024.007>
12. Tubert P., Kalimouttou A., Bouzat P., David J.S., Gauss T. Are crystalloid-based fluid expansion strategies still relevant in the first hours of trauma induced hemorrhagic shock? *Critical Care (London, England)*. 2024. Vol. 28, № 1. P. 416. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05185-7>
13. Zhang Y., Wang M., Lu Z., Yang M. Effect of fluid resuscitation strategies for obese patients with sepsis and septic shock: a systematic review *Intensive Care Research*. 2023. Vol. 3, № 1. P. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00019-y>
14. Aigner A., Schiefer J.L., Reinshagen K., Najem S., German Burn Registry, Vasileiadis V., Königs I. Too much or too little? Fluid resuscitation in the first 24 h after severe burns: evaluating the Parkland formula – a retrospective analysis of adult burn patients in Austria, Germany, and Switzerland 2015–2022 *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2025. Vol. 51, № 4. P. 107397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107397>
15. Huo J., Cheng J., Liu C., Fu Y., Xu F., Li J. Thoracic fluid content as a novel and rapid diagnostic indicator of secondary capillary leak syndrome in pediatric patients post-cardiopulmonary bypass *Frontiers in Pediatrics*. 2025. Vol. 13. P. 1494533. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1494533>
16. Maraey A., Chacko P., Moukarbel G.V. Thoracic impedance monitoring in heart failure: from theory to practice *Expert Review of Medical Devices*. 2024. Advance online publication. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2024.2347412>
17. Martín-Serrano P., Alday-Muñoz E., Planas-Roca A., Martín-Pérez E. Use of thoracic fluid content for prediction of fluid balance and postoperative pulmonary complications after major abdominal surgery: an observational study *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2024. Vol. 71, № 3. P. 141–150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redare.2024.03.005>
18. Cihoric M., Kehlet H., Højlund J., Lauritsen M.L., Kanstrup K., Foss N.B. Perioperative changes in fluid distribution and haemodynamics in acute high-risk abdominal surgery *Critical Care*. 2023. Vol. 27, № 1. P. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04309-9>

REFERENCES

1. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abbastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00757-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00757-8)
2. Cromwell PM, Reynolds IS, Heneghan HM, Glasgow SM. Obesity and outcomes in trauma – a systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2023;54(2):469–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.10.026>
3. Chakraborty RK, Burns B. Systemic inflammatory response syndrome. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [updated 2023 May 29]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>
4. Li R, Ye JJ, Gan L, Zhang M, Sun D, Li Y, et al. Traumatic inflammatory response: pathophysiological role and clinical value of cytokines. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2024;50:1313–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00068-023-02388-5>
5. Pape C, Moore EE, McKinley, Sauaia A. Pathophysiology in patients with polytrauma. *Injury*. 2022;53(7):2400–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2022.10.026>
6. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney International*. 2017;92(1):37–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.027>
7. Yuan Y. Vascularized lung tissue engineering. In: *Encyclopedia of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;179–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65562-9>
8. Whitsett A, Zacharias W, Swarr D, Kalinichenko VV. Chapter 67. Cell- and tissue-based therapies for lung disease. In: *Principles of Tissue Engineering. Fifth Edition*. 2020;1253–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818422-6.00069-1>
9. Claude-De Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrology*. 2016;17:109. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6>
10. Pantet O, Ageron FX, Zingg T. Advances in resuscitation and dereuscitation. *Current Opinion in Critical Care*. 2025;31(3):277–284. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000001267>
11. Wang X, Pu L, Xu H, Niu L, Yang C. Effects of restrictive fluid resuscitation on the clinical efficacy of treating traumatic hemorrhagic shock combined with traumatic coagulopathy. *Signa Vitae*. 2024;20(1). DOI: <https://doi.org/10.22514/sv.2024.007>
12. Tubert P, Kalimouttou A, Bouzat P, David JS, Gauss T. Are crystalloid-based fluid expansion strategies still relevant in the first hours of trauma induced hemorrhagic shock? *Critical Care (London, England)*. 2024;28(1):416. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05185-7>
13. Zhang Y, Wang M, Lu Z, Yang M. Effect of fluid resuscitation strategies for obese patients with sepsis and septic shock: a systematic review. *Intensive Care Research*. 2023;3(1):61–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s44231-022-00019-y>
14. Aigner A, Schiefer JL, Reinshagen K, Najem S, German Burn Registry, Vasileiadis V, Königs I. Too much or too little? Fluid resuscitation in the first 24 h after severe burns: evaluating the Parkland formula – a retrospective analysis of adult burn patients in Austria, Germany, and Switzerland 2015–2022. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. 2025;51(4):107397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2025.107397>
15. Huo J, Cheng J, Liu C, Fu Y, Xu F, Li J. Thoracic fluid content as a novel and rapid diagnostic indicator of secondary capillary leak syndrome in pediatric patients post-cardiopulmonary bypass. *Frontiers in Pediatrics*. 2025;13:1494533. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1494533>
16. Maraey A, Chacko P, Moukarbel G.V. Thoracic impedance monitoring in heart failure: from theory to practice. *Expert Review of Medical Devices*. 2024. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1080/17434440.2024.2347412>
17. Martín-Serrano P, Alday-Muñoz E, Planas-Roca A, Martín-Pérez E. Use of thoracic fluid content for prediction of fluid balance and postoperative pulmonary complications after major abdominal surgery: an observational study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2024;71(3):141–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redare.2024.03.005>
18. Cihoric M, Kehlet H, Højlund J, Lauritsen ML, Kanstrup K, Foss NB. Perioperative changes in fluid distribution and haemodynamics in acute high-risk abdominal surgery. *Critical Care*. 2023;27(1):20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04309-9>

19. The British Thoracic Society, Intensive Care Society. Guidelines on the management of respiratory distress syndrome *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6, № 1. P. e000420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
20. Білецький О.В., Курсов С.В. Дослідження вмісту рідини в грудній клітці у пацієнтів із політравмою при наявності легеневої контузії *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. № 150(2), ч. 1. С. 99–104. URL: <https://vpbm.com.ua/knowledgebase/investigation-of-the-thoracic-fluid-content-in-patients-with-polytrauma-in-the-presence-of-pulmonary-contusion/>
21. Білецький О.В., Курсов С.В. Оцінка вмісту рідини в грудній клітці в пацієнтів із забоем легень на тлі політравми та його зміни під впливом заходів інтенсивної терапії *Проблеми безперервної медичної освіти та науки*. 2019. № 33(1). С. 40–48. URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/913031>
22. Mirabile V.S., Shebl E., Sankari A., Burns B. Respiratory failure in adults. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Jun 11]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>
23. Li L., Zhou J., Song K., Liu H., Wang X., Zhu Y., Wang Z. Application of restrictive fluid resuscitation in emergency traumatic hemorrhagic shock and impact on blood gas indicators. *Annals of Vascular Surgery*. 2025. S0890-5096(25)00414-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2025.06.009>
24. Yao S., Zeng L., Wang F., Chen K. Obesity paradox in lung diseases: What explains it? *Obesity Facts*. 2023. Vol. 16, №5. P. 411–426. DOI: <https://doi.org/10.1159/000531792>
19. The British Thoracic Society, Intensive Care Society. Guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019;6(1):e000420. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
20. Biletskyi OV, Kursov SV. Investigation of thoracic fluid content in patients with polytrauma and pulmonary contusion. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2019;150(2, part 1):99–104. (in Ukrainian) URL: <https://vpbm.com.ua/knowledgebase/investigation-of-the-thoracic-fluid-content-in-patients-with-polytrauma-in-the-presence-of-pulmonary-contusion/>
21. Biletskyi OV, Kursov SV. Assessment of thoracic fluid content in patients with pulmonary contusion in polytrauma and its changes under intensive care. *Problems of Continuous Medical Education and Science*. 2019;33(1):40–8. (in Ukrainian) URL: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/913031>
22. Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, Burns B. Respiratory failure in adults. *National Library of Medicine: StatPearls*. Last Update: June 11, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>
23. Li L, Zhou J, Song K, Liu H, Wang X, Zhu Y, Wang Z. Application of restrictive fluid resuscitation in emergency traumatic hemorrhagic shock and impact on blood gas indicators. *Annals of Vascular Surgery*. 2025. Advance online publication. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2025.06.009>
24. Yao S, Zeng L, Wang F, Chen K. Obesity paradox in lung diseases: what explains it? *Obesity Facts*. 2023;16(5):411–26. DOI: <https://doi.org/10.1159/000531792>

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом є інтеграція неінвазивного моніторингу внутрішньогрудної рідини з динамічними тестами чутливості до об'єму та прогностувальними моделями машинного навчання для персоналізованого «fluid stewardship».

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Робота є фрагментом науково-дослідних робіт, що виконуються на медичному факультеті Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства охорони здоров'я України «Діагностика та прогнозування перебігу травматичної хвороби у хворих з політравмою», номер державної реєстрації 0117U004824, термін виконання 2016–2021 рр. та «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях», номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання 2025–2028 рр.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гогія Мадона Отарівна – асистент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
моб.: +38 (063) 571-08-88

Prospects for further research

A promising direction is the integration of non-invasive thoracic fluid monitoring with dynamic volume responsiveness tests and machine learning-based predictive models for personalized fluid stewardship.

Conflict of interest

The authors of the manuscript hereby declare that there is no actual or potential conflict of interest related to the results of this work with any pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be connected to the subject matter of the submitted materials or that may have sponsored the research.

Funding information

This work is part of the research projects conducted at the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine: «Diagnostics and Prognosis of the Course of Traumatic Disease in Patients with Polytrauma», state Registration number. 0117U004824, term of implementation 2016–2021, and «Clinical and Pathogenetic Features, Improvement of Diagnostics, Complication Prognostication, and Individualization of Treatment Strategies in Traumatic Injuries», state Registration number. 0125U002755, term of implementation 2025–2028.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Gogiya Madona Otarivna – Assistant Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: m.o.gogia@karazin.ua
tel.: +38 (063) 571-08-88

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Author's contribution: research concept and design, formulation of the research objectives, selection of literary sources, writing of the article

Курсов Сергій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Амосова, буд. 58, м. Харків, Україна, 61176;
е-mail: s.v.kursov@gmail.com
моб.: +38 (095) 190-07-14

Kursov Serhii Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Emergency Medicine and Disaster Medicine of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 58 Amosova Str., Kharkiv, Ukraine, 61176;
е-mail: s.v.kursov@gmail.com
tel.: +38 (095) 190-07-14

Внесок автора: дизайн дослідження, статистична обробка результатів, формулювання висновків.

Author's contribution: research concept and design, selection of literary sources on the topic of work, participation in experimental research, formulation of conclusions.

Марков Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: Markov.a.w@gmail.com
моб.: +38 (067) 718-87-19

Markov Oleksandr Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: Markov.a.w@gmail.com
tel.: +38 (067) 718-87-19

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Ляшок Андрій Леонідович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: andrii.liashok@karazin.ua
моб.: +38 (050) 325-20-59

Liashok Andrii Leonidovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: andrii.liashok@karazin.ua
tel.: +38 (050) 325-20-59

Внесок автора: підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків

Author's contribution: selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
01.06.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>
УДК: 616.76:616.728]:616-053/-07



Синовіальні кісти у дітей: клініка, діагностика, лікування (аналітичний огляд літератури та власні спостереження)

Коноплицький В.С.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
Коробко Ю.Є.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com
Павленко Б.Л.¹, <https://orcid.org/0009-0007-1021-3359>, e-mail: bpavlenko42@gmail.com
Фуников А.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1499-2296>, e-mail: lundqist@gmail.com
Руденко Г.М.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2799-1900>, e-mail: grudenko81@gmail.com
Коробко О.А.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5762-1535>, e-mail: korobkoolena@gmail.com
Клименко С.В.², <https://orcid.org/0009-0003-3523-291X>, e-mail: klimenkosersey1999@gmail.com

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня»
Вінницької обласної ради, Вінниця, Україна

Synovial csesy in children: clinical features, diagnostics, treatment (analytical review of the literature and own observation)

Konoplytskyi V.S.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
Korobko Yu. Ye.¹, <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com
Pavlenko B.L.¹, <https://orcid.org/0009-0007-1021-3359>, e-mail: bpavlenko42@gmail.com
Funikov A.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1499-2296>, e-mail: lundqist@gmail.com
Rudenko H.M.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2799-1900>, e-mail: grudenko81@gmail.com
Korobko O.A.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5762-1535>, e-mail: korobkoolena@gmail.com
Klymenko S.V.², <https://orcid.org/0009-0003-3523-291X>, e-mail: klimenkosersey1999@gmail.com

¹National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine

²Communal non-commercial enterprise «Vinnytsya Regional Pediatric Clinical Hospital»
of the Vinnytsya Regional Council, Vinnytsya, Ukraine

Ключові слова:

синовіальна кіста, кіста Беккера, гідрома, діти, хірургічне лікування, вроджена та набута патологія, діагностика, етіологія.

Для кореспонденції:

Коробко Юрій Євгенійович
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, кафедра дитячої хірургії;
вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com

© Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є.,
Павленко Б.Л., Фуников А.В.,
Руденко Г.М., Коробко О.А.,
Клименко С.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синовіальні кісти структурно представляють собою муцинозні псевдопухлини, які зазвичай виникають із підлеглих суглобових капсул, бурс, сухожильових оболонок або субхондрального відділу кістки. Синовіальні кісти у дітей є проблемою, що зустрічається в різних кутках світу, проте їх поширеність характеризується значними коливаннями залежно від типу утворення та його локалізації. Гангліїні кісти зап'ястка, наприклад, є найбільш часто діагнованими серед доброякісних новоутворень м'яких тканин у дітей в США та країнах Західної Європи, де вони складають значну частку від загальної кількості випадків. Водночас, у країнах Азії цей показник є дещо нижчим, що може бути пов'язано з різноманітними факторами, включаючи генетичну схильність та особливості способу життя. **Мета роботи** – звернути увагу лікарської спільноти до особливостей клініки, діагностики та лікування синовіальних кіст у дітей, продемонструвати власний досвід на клінічному випадку.

Матеріали та методи. Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1998 – 2025 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами «synovial cyst», «Becker's cyst», «hygroma», «children», «surgical treatment». Найбільша кількість статей була представлена клінічними дослідженнями та презентацією клінічних випадків – 74%, для огляду літератури також були отримані дані із джерел літератури, що містили огляди літератури – 26%.

Результати. Отже, точна частота гідром серед дітей наразі невідома. Так, за даними джерел літератури у пацієнтів віком до 20 років частота патології досягає 10% у популяції і менше 2% у дітей молодше 10 років. Однак, частота гідром насправді може бути значно більшою через певну недооцінку випадків, коли наявність патології не супроводжувалась порушенням функції та больовими відчуттями. Етіологія гідром у дітей мультифакторна та включає як вроджені, так і набуті чинники. Основними

з них є травматичні ушкодження, інфекційно-запальні процеси, генетичні аномалії та вікові особливості розвитку. Для своєчасного виявлення та ефективного лікування ці чинники важливо враховувати. Це дозволяє значно покращити якість життя дітей і уникнути розвитку ускладнень, таких як обмеження рухливості та хронічний біль. Комплексний підхід до діагностики патології дозволяє не тільки точно встановити діагноз, але й вибрати оптимальну тактику лікування, що має велике значення для покращення якості життя пацієнта. Зазвичай діагностика синовіальних кіст не створює труднощів, проте важливо провести диференційну діагностику, щоб виключити інші патології, які мають подібну клінічну картину. Це дозволяє правильно обрати методи лікування.

Висновки. Синовіальні кісти у дітей – це доброякісні утворення, що виникають внаслідок накопичення синовіальної рідини в обмеженій порожнині, оточеній сполучнотканинною капсулою. Етіологія включає в себе вроджені дисплазії суглобів, травми, запальні процеси, механічні перевантаження та генетичну схильність. Диференційна діагностика базується на виключенні гангліозних кіст, пухлин, вегетоподібних уражень, остеоартритичних змін і вроджених аномалій. Широкий спектр діагностичних методів, що включає клінічне обстеження, УЗД, МРТ та за необхідності пункційну біопсію дозволяє раціонально визначитись з тактикою лікування, яке в свою чергу залежить від розмірів кісти та клінічної симптоматики: можливе застосування консервативних методів (фізіотерапія, пункція з введенням протизапальних препаратів) або хірургічного видалення. Однак, при виборі методу видалення кісти потрібно обирати той метод, який несе найменшу шкоду і максимально унеможливує рецидив. Післяопераційний контроль і реабілітація знижують ризик рецидивів та ускладнень.

Для цитування:

Коноплицький В.С., Коробко Ю.Є., Павленко Б. Л., Фуніков А.В., Руденко Г.М., Коробко О.А., Клименко С.В. Синовіальні кісти у дітей: клініка, діагностика, лікування (аналітичний огляд літератури та власні спостереження). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 419–437. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>

Keywords:

synovial cyst, Becker's cyst, hygroma, children, surgical treatment, congenital and acquired pathology, diagnostics, etiology.

For correspondence:

Korobko Yuriy Yevheniiyovych
National Pirogov Memorial Medical
University of the Ministry of Health of
Ukraine, Department of Pediatric Surgery;
56 Pyrohova Str., Vinnytsya, Ukraine,
21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com

© Konoplytskiy V.S., Korobko Yu. Ye.,
Pavlenko B.L., Funikov A.V.,
Rudenko H.M., Korobko O.A.,
Klymenko S.V., 2025

ABSTRACT

Background. Synovial cysts are structurally mucinous pseudotumors that usually arise from the underlying joint capsule, bursa, tendon sheath, or subchondral bone. Synovial cysts in children are a problem that occurs in different parts of the world, but their prevalence is characterized by significant fluctuations depending on the type of formation and its localization. Ganglion cysts of the wrist, for example, are the most frequently diagnosed benign soft tissue neoplasms in children in the United States and Western European countries, where they account for a significant proportion of the total number of cases. At the same time, this figure is somewhat lower in Asian countries, which may be due to various factors, including genetic predisposition and lifestyle characteristics.

Purpose – to draw the attention of the medical community to the specifics of the clinic, diagnosis and treatment of synovial cysts in children, to demonstrate their own experience in a clinical case.

Materials and Methods. The results of scientific research for 1998–2025 were analyzed and summarized, selected based on an information search in the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar using the keywords «synovial cyst», «Becke's cyst», «hygroma», «children», «surgical treatment». The largest number of articles was represented by clinical studies and presentations of clinical cases – 74%, data from literature sources containing literature reviews were also obtained for the literature review – 26%.

Results. Therefore, the exact frequency of hygromas among children is currently unknown. Thus, according to literature sources, the frequency of pathology in patients under 20 years of age reaches 10% in the population and less than 2% in children under 10 years of age. However, the frequency of hygromas may actually be much higher, due to a certain underestimation of cases when the presence of pathology was not accompanied by impaired function and pain. The etiology of hygromas in children is multifactorial and includes both congenital and acquired factors. The main ones are traumatic injuries, infectious and inflammatory processes, genetic abnormalities and age-related developmental characteristics. For timely detection and effective treatment, it is important to take these factors into account. This allows you to significantly improve the quality of life of children and avoid the development of complications such as mobility restrictions and chronic pain. A comprehensive approach to diagnosing pathology allows you to not only accurately establish a diagnosis, but also choose the optimal treatment tactics, which is of great importance for improving the patient's quality of life. Usually, the diagnosis of synovial cysts does not cause difficulties, but it is important to conduct

a differential diagnosis to exclude other pathologies that have a similar clinical picture. This allows you to choose the right treatment methods.

Conclusions. Synovial cysts in children are benign formations that arise as a result of the accumulation of synovial fluid in a limited cavity surrounded by a connective tissue capsule. The etiology includes congenital joint dysplasia, trauma, inflammatory processes, mechanical overload and genetic predisposition. Differential diagnosis is based on the exclusion of ganglion cysts, tumors, vegetative lesions, osteoarthritic changes and congenital anomalies. A wide range of diagnostic methods, including clinical examination, ultrasound, MRI and, if necessary, puncture biopsy, allows rationally determining the treatment tactics, which in turn depends on the size of the cyst and clinical symptoms: conservative methods (physiotherapy, puncture with the introduction of anti-inflammatory drugs) or surgical removal are possible. However, when choosing a method for removing a cyst, it is necessary to choose the method that causes the least harm and makes relapse as unlikely as possible. Postoperative control and rehabilitation reduce the risk of relapse and complications.

For citation:

Konopliitskyi VS, Korobko YuYe, Pavlenko BL, Funikov AV, Rudenko HM, Korobko OA, Klymenko SV. Synovial cysts in children: clinical features, diagnostics, treatment (analytical review of the literature and own observation). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025; 33(3(54)):419–437. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-10>

ВСТУП

Гідрома (сухожильний ганглії, гангліон, синовіальна кіста) є відносно поширеним захворюванням у педіатричній ортопедії, яке може бути спричинено різноманітними етіологічними факторами, що впливають на розвиток опорно-рухового апарату (ОРА) у період росту та розвитку дітей [1]. Синовіальні кісти структурно представляють собою муцинозні псевдопухлини, які зазвичай виникають із підлеглих суглобових капсул, бурс, сухожильових оболонок або субхондрального відділу кістки [2]. На відміну від дорослих існує значно менше інформації стосовно різних аспектів патології серед дитячого населення. Синовіальні кісти у дітей є проблемою, що зустрічається в різних куточках світу, проте їх поширеність характеризується значними коливаннями залежно від типу утворення та його локалізації. Гангліїні кісти зап'ястка, наприклад, є найбільш часто діагностованими серед доброякісних новоутворень м'яких тканин у дітей в США та країнах Західної Європи, де вони складають значну частку від загальної кількості випадків. Водночас, у країнах Азії цей показник є дещо нижчим, що може бути пов'язано з різноманітними факторами, включаючи генетичну схильність та особливості способу життя. Кісти колінного суглоба, зокрема кіста Бейкера, також мають свою географічну специфіку. У Північній Америці, зокрема в США та Канаді, вони зустрічаються у значній частині дітей з патологіями колінного суглоба, тоді як у Європі цей показник є меншим. У країнах Африки та Латинської Америки, ймовірно, через обмежений доступ до сучасної медичної допомоги, рівень діагностики цих утворень є нижчим, що, втім, не означає їх меншу поширеність у цих регіонах. Інші види синовіальних кіст, такі як кісти плечового суглоба, зустрічаються рідше. Їх поширеність може бути пов'язана з особливостями фізичної активності дітей у різних регіонах світу. Наприклад, у країнах, де поширені контактні види спорту, таких як США та Канада, ці кісти можуть зустрічатися дещо частіше. Кісти гомілково-стопного суглоба та стопи також мають свої особливості поширення. Вони частіше зустрічаються

INTRODUCTION

Hygroma (tendon ganglion, ganglion, synovial cyst) is a relatively common disease in pediatric orthopedics, which can be caused by various etiological factors affecting the development of the musculoskeletal system (MSS) during the period of growth and development of children [1]. Synovial cysts are structurally mucinous pseudotumors that usually arise from the underlying joint capsules, bursae, tendon sheaths or subchondral bone [2]. In contrast to adults, there is much less information regarding various aspects of the pathology in the pediatric population. Synovial cysts in children are a problem that occurs in different parts of the world, but their prevalence is characterized by significant fluctuations depending on the type of formation and its localization. Ganglion cysts of the wrist, for example, are the most frequently diagnosed benign soft tissue neoplasms in children in the USA and Western European countries, where they account for a significant proportion of the total number of cases. At the same time, in Asian countries this indicator is somewhat lower, which may be due to various factors, including genetic predisposition and lifestyle characteristics.

Knee cysts, including Baker's cysts, also have their own geographical specificity. In North America, particularly the USA and Canada, they are found in a significant proportion of children with knee pathologies, while in Europe this figure is lower. In African and Latin American countries, probably due to limited access to modern medical care, the level of diagnosis of these formations is lower, which, however, does not mean that they are less common in these regions.

Other types of synovial cysts, such as shoulder cysts, are less common. Their prevalence may be related to the physical activity patterns of children in different regions of the world. For example, in countries where contact sports are common, such as the United States and Canada, these cysts may be somewhat more common.

Ankle and foot cysts also have their own distribution patterns. They are more common in Asian and Middle Eastern countries, which may be related to cultural traditions such as walking barefoot or wearing certain types of shoes.

в країнах Азії та Близького Сходу, що може бути пов'язано з культурними традиціями, такими як ходіння босоніж або носіння певного типу взуття. Загалом, поширеність синовіальних кіст у дітей є складним питанням, що залежить від багатьох факторів, включаючи регіональні особливості, спосіб життя, рівень розвитку медицини та доступність медичної допомоги. Найбільша кількість випадків, як правило, реєструється у дітей шкільного віку, що може бути пов'язано з підвищеною фізичною активністю та травматизмом у цей період життя. Отже, точна частота гігrom серед дітей наразі невідома. Так за даними С.Л. Nelson та співавт., (1972), у пацієнтів віком до 20 років частота патології досягає 10% у популяції і менше 2% у дітей молодше 10 років. Однак, частота гігrom насправді може бути значно більшою через певну недооцінку випадків, коли наявність патології не супроводжувалась порушенням функції та больовими відчуттями [3].

Гістологічно стінка кіст представлена грубоволокнистою сполучно-тканинною структурою, фіброзною тканиною із ізольованими вогнищами грануляційної тканини, ділянками гіалінозу, вогнищами збереженого синовіального епітелію, лімфоцитарними інфільтратами. Під час морфологічного дослідження прилеглих до кісти м'яких тканин можуть визначатись патологічно змінені м'язи та сухожилки, спайки м'язів зі стінкою кісти, гіаліноз, крововиливи, міжм'язовий фіброз та велику кількість судин із круглоядерною інфільтрацією навколо них. В нормі у синовіальній рідині визначають білок – до 18,2 г/л, лейкоцити – 1 – 3 у полі зору, еритроцити – 1 – 2 у полі зору, клітини базального, парабазального шару – 10 – 12 у полі зору, місцями поодинокі макрофаги. Характерним є відсутність синовіальної оболонки всередині гігromи, що заперечує припущення про те, що дане утворення є простою грижею суглобової капсули [4].

Етіологія гігrom у дітей мультифакторна та включає як вроджені, так і набуті чинники. Основними з них є травматичні ушкодження, інфекційно-запальні процеси, генетичні аномалії та вікові особливості розвитку. Для своєчасного виявлення та ефективного лікування ці чинники важливо враховувати. Це дозволяє значно покращити якість життя дітей і уникнути розвитку ускладнень, таких як обмеження рухливості та хронічний біль [5].

Мета роботи – звернути увагу лікарської спільноти до особливостей клініки, діагностики та лікування синовіальних кіст у дітей, продемонструвати власний досвід на клінічному випадку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень за 1998 – 2025 роки, відібраних на основі інформаційного пошуку у наукометричних базах даних Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar за ключовими словами «synovial cyst», «Becker's cyst», «hygroma», «children», «surgical treatment». Найбільша кількість статей була представлена клінічними дослідженнями та презентацією клінічних випадків – 74%, для огляду літератури також були отримані дані із джерел літератури, що містили огляди літератури – 26%.

Overall, the prevalence of synovial cysts in children is a complex issue, dependent on many factors, including regional characteristics, lifestyle, level of medical development and availability of medical care. The highest number of cases is usually recorded in school-age children, which may be related to increased physical activity and trauma during this period of life.

Therefore, the exact frequency of hygromas among children is currently unknown. Thus, according to S.L. Nelson et al. (1972), in patients under 20 years of age the frequency of pathology reaches 10% in the population and less than 2% in children under 10 years of age. However, the frequency of hygromas may actually be much higher, due to a certain underestimation of cases when the presence of pathology was not accompanied by impaired function and pain [3].

Histologically, the cyst wall is represented by a coarse-fibrous connective tissue structure, fibrous tissue with isolated foci of granulation tissue, areas of hyalinosis, foci of preserved synovial epithelium, lymphocytic infiltrates. During morphological examination of the soft tissues adjacent to the cyst, pathologically altered muscles and tendons, muscle adhesions to the cyst wall, hyalinosis, hemorrhages, intermuscular fibrosis and a large number of vessels with round-nuclear infiltration around them can be determined. Normally, protein is determined in the synovial fluid – up to 18.2 g/l, leukocytes – 1–3 in the field of view, erythrocytes – 1–2 in the field of view, cells of the basal, parabasal layer – 10–12 in the field of view, in places single macrophages. The absence of synovial membrane within the hygroma is characteristic, which refutes the assumption that this formation is a simple hernia of the joint capsule [4].

The etiology of hygromas in children is multifactorial and includes both congenital and acquired factors. The main ones are traumatic injuries, infectious and inflammatory processes, genetic abnormalities and age-related developmental features. For timely detection and effective treatment, it is important to take these factors into account. This allows to significantly improve the quality of life of children and avoid the development of complications, such as limited mobility and chronic pain [5].

Objective – to draw the attention of the medical community to the specifics of the clinic, diagnosis and treatment of synovial cysts in children, to demonstrate their own experience in a clinical case.

MATERIALS AND RESEARCH METHODS

The results of scientific research for 1998–2025 were analyzed and summarized, selected based on an information search in the scientometric databases Scopus, Web of Science, PubMed, MEDLINE, Google Scholar using the keywords «synovial cyst», «Becker's cyst», «hygroma», «children», «surgical treatment». The largest number of articles was represented by clinical studies and presentations of clinical cases – 74%, data from literature sources containing literature reviews were also obtained for the literature review – 26%.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними причинами утворення синовіальних кіст є травматичні ушкодження, запальні процеси, генетичні аномалії розвитку, а також фізіологічні та вікові зміни, які супроводжують цей процес. Систематичний аналіз етіологічних факторів дозволяє більш детально зрозуміти механізми утворення таких утворень, що в свою чергу сприяє покращенню діагностики та лікування цього захворювання [6].

1. Вроджені аномалії розвитку

Дисплазія суглобів. У дітей раннього віку гігрома часто виникають на фоні вроджених аномалій розвитку суглобів або сухожилкового апарату. Однією з найпоширеніших причин є дисплазія суглобів, яка характеризується недостатнім розвитком синовіальної капсули або зв'язок. Це створює умови для патологічного випинання синовіальної тканини та утворення гігроди. Зазначені аномалії часто супроводжуються порушенням стабільності суглоба, що може проявлятися болем та зниженням рухливості [7].

Генетичні чинники. Синдроми, такі як синдром Елерса-Данлоса та синдром Марфана, пов'язані з дефектами колагену, мають значний вплив на розвиток гігрод у дітей. Колаген є основним компонентом сполучної тканини, і його порушення призводить до ослаблення підтримуючих структур суглобів. Це, в свою чергу, збільшує ризик розвитку синовіальних кіст, оскільки суглобові структури стають більш вразливими до навантажень [8].

2. Травматичні ушкодження

Мікротравми. Один з основних механізмів розвитку гігрод – це мікротравми, що виникають внаслідок повторюваних незначних травм (падіння, активні фізичні вправи). Мікроушкодження синовіальної оболонки ініціюють запальний процес, що призводить до накопичення синовіальної рідини. Це утворює простір для формування кісти, що супроводжується болем, набряком і обмеженням рухливості.

Гострі травми. Значні травми, такі як сильні удари, розтягнення чи розриви зв'язок, також можуть призвести до розвитку гігрод. Пошкодження синовіальної оболонки або навколишніх тканин призводить до випинання тканин, що сприяє утворенню кіст. Гострі травми потребують особливої уваги, оскільки порушення нормальних регенераційних процесів може стати причиною хронічного болю або навіть інвалідності. Травматичні ушкодження запускають регенераційні процеси в тканинах, але одночасно порушують дренаж синовіальної рідини, що сприяє її накопиченню, яке в подальшому призводить до формування патологічної порожнини – гігроди [9].

3. Перевантаження суглобів

Гіперрухливість суглобів. Одним з факторів розвитку гігрод є гіперрухливість суглобів, через підвищену еластичність зв'язок [10]. Така особливість дитячого віку призводить до зниження стабільності суглобів, що може сприяти перевантаженню та зношуванню синовіальної оболонки. У подальшому це може призвести до утворення синовіальних кіст [11].

Надмірні фізичні навантаження. Інтенсивне фізичне навантаження внаслідок занять спортом, може призвести до хронічного перевантаження суглобів,

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

The main causes of synovial cyst formation are traumatic injuries, inflammatory processes, genetic developmental abnormalities, as well as physiological and age-related changes that accompany this process. Systematic analysis of etiological factors allows us to understand in more detail the mechanisms of formation of such formations, which in turn contributes to improving the diagnosis and treatment of this disease [6].

1. Congenital developmental anomalies

Joint dysplasia. In young children, hygromas often occur against the background of congenital anomalies of joint development or tendon apparatus. One of the most common causes is joint dysplasia, which is characterized by insufficient development of the synovial capsule or ligaments. This creates conditions for pathological protrusion of synovial tissue and the formation of hygromas. These anomalies are often accompanied by impaired joint stability, which can manifest as pain and decreased mobility [7].

Genetic factors. Syndromes such as Ehlers-Danlos syndrome and Marfan syndrome, which are associated with collagen defects, have a significant impact on the development of hygromas in children. Collagen is a major component of connective tissue, and its disruption leads to a weakening of the supporting structures of the joints. This, in turn, increases the risk of developing synovial cysts, as the joint structures become more vulnerable to stress [8].

2. Traumatic injuries

Microtrauma. One of the main mechanisms of hygroma development is microtrauma, which occurs as a result of repeated minor injuries (falls, active physical exercises). Microdamage to the synovial membrane initiates an inflammatory process, which leads to the accumulation of synovial fluid. This creates a space for cyst formation, which is accompanied by pain, swelling and limited mobility.

Acute trauma. Major trauma, such as severe blows, sprains, or ligament tears, can also lead to the development of hygromas. Damage to the synovium or surrounding tissues causes tissue bulging, which contributes to cyst formation. Acute trauma requires special attention because disruption of normal regenerative processes can lead to chronic pain or even disability. Traumatic injuries trigger regenerative processes in tissues, but at the same time disrupt the drainage of synovial fluid, which contributes to its accumulation, which subsequently leads to the formation of a pathological cavity – hygroma [9].

3. Joint overload

Joint hypermobility. One of the factors for the development of hygromas is joint hypermobility, due to increased elasticity of the ligaments. [10] This feature of childhood leads to a decrease in joint stability, which can contribute to overload and wear of the synovial membrane. This can later lead to the formation of synovial cysts [11].

Excessive physical exertion. Intense physical exertion, as a result of sports, can lead to chronic overload of joints, particularly the knee and wrist, which increases the

зокрема колінних і променезап'ясткових, яке підвищує ризик «зношування» суглобових структур, що може стати передумовою для утворення синовіальних кіст [12].

4. Інфекційно-запальні процеси

Реактивний синовіт. Гострі інфекційні захворювання, зокрема грип або ангіна, можуть викликати реактивний синовіт – запалення синовіальної оболонки, що є відповіддю імунної системи на інфекційні процеси в інших органах і тканинах. Реактивний синовіт, в свою чергу, може призвести до утворення синовіальних кіст, що обмежують рухливість суглоба.

Хронічні інфекції. Тривалі інфекційні процеси, зокрема хронічний бактеріальний артрит або вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ, гепатит), можуть призводити до стійкого запалення суглобових тканин, що в свою чергу підвищує ймовірність розвитку гігром через деформацію суглобових структур. Хронічне запалення також може бути викликано аутоімунними захворюваннями, таким як ревматоїдний артрит, при якому імунна система «атакує» власні тканини суглобів.

5. Вікові особливості розвитку патологічних процесів у суглобах. Процес розвитку ОРА у дітей має специфічні особливості на різних етапах росту, що безпосередньо впливають на ризик виникнення синовіальних кіст [13].

0–3 роки. У цій віковій групі суглоби і зв'язки ще не досягають повної зрілості, а висока еластичність хрящів і слабкість зв'язок робить суглоби більш рухливими, що підвищує ризик їх травматизації. Вроджені аномалії або фізичні травми можуть призвести до патологічного накопичення синовіальної рідини. Частота виникнення гігrom у цьому віці становить близько 5–10%.

4–7 років. Через збільшення фізичної активності у дітей цієї вікової групи збільшується ймовірність перевантаження суглобів, що може призвести до утворення синовіальних кіст. Частота виникнення патологій в цій групі складає 15–20%.

8–12 років. Це період найбільш інтенсивного фізичного розвитку, коли ріст кісток часто випереджає розвиток м'язів та зв'язок, що може бути чинником перевантаження суглобів і розвитку гігrom. Частота виникнення патологій у цій групі становить 25–30%.

13–18 років. Завершення процесів осифікації кісток (закриття зон росту) і гормональні зміни в організмі підлітків можуть впливати на стан суглобів. Інтенсивне фізичне навантаження слугує ризиком утворення синовіальних кіст. Частота виникнення патологій у цій віковій групі складає 20–25% [14].

Клінічна картина синовіальних кіст у дітей багатогранна та варіабельна, вона відображає патологічні процеси, що залежать від локалізації утворення, його розміру та наявності можливих ускладнень (рис. 1).

На початкових стадіях розвитку синовіальних кіст батьки можуть відзначати виникнення округлих, еластичних утворень під шкірою, які зазвичай чітко обмежені, не спаяні зі шкірою та рухливі при пальпації. Розміри цих утворень варіюють від декількох міліметрів до кількох сантиметрів, залежно від їх локалізації та динаміки росту. Водночас більшість синовіальних кіст не викликають больового синдрому на ранніх етапах, однак їхній подальший ріст та/або механічний тиск на сусідні тканини можуть спричинити незначний дискомфорт, який стає більш вираженим під час фізичних

risk of «wear and tear» of joint structures, which can be a prerequisite for the formation of synovial cysts [12].

4. Infectious and inflammatory processes

Reactive synovitis. Acute infections, such as the flu or a sore throat, can cause reactive synovitis, an inflammation of the synovial membrane that is the immune system's response to infections in other organs and tissues. Reactive synovitis, in turn, can lead to the formation of synovial cysts that limit joint mobility.

Chronic infections. Long-term infections, such as chronic bacterial arthritis or viral infections (e.g., HIV, hepatitis), can lead to persistent inflammation of the joint tissues, which in turn increases the likelihood of developing hygromas due to deformation of the joint structures. Chronic inflammation can also be caused by autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, in which the immune system «attacks» its own joint tissues.

5. Age-related features of the development of pathological processes in the joints. The process of development of OA in children has specific features at different stages of growth, which directly affect the risk of synovial cysts [13].

0–3 years. In this age group, joints and ligaments have not yet reached full maturity, and the high elasticity of cartilage and weakness of ligaments makes joints more mobile, which increases the risk of their trauma. Congenital anomalies or physical trauma can lead to pathological accumulation of synovial fluid. The incidence of hygromas at this age is about 5–10%.

4–7 years. Due to increased physical activity in children of this age group, the likelihood of joint overload increases, which can lead to the formation of synovial cysts. The incidence of pathologies in this group is 15–20%.

8–12 years. This is the period of the most intensive physical development, when bone growth often outpaces the development of muscles and ligaments, which can be a cause of joint overload and the development of hygromas. The incidence of pathologies in this group is 25–30%.

13–18 years. The completion of bone ossification processes (closure of growth zones) and hormonal changes in the body of adolescents can affect the condition of the joints. Intense physical activity serves as a risk factor for the formation of synovial cysts. The frequency of pathologies in this age group is 20–25% [14].

The clinical picture of synovial cysts in children is multifaceted and variable, reflecting pathological processes that depend on the localization of the formation, its size, and the presence of possible complications (fig. 1).

In the early stages of synovial cyst development, parents may notice the appearance of rounded, elastic masses under the skin, which are usually well-defined, not attached to the skin, and mobile upon palpation. The size of these masses varies from a few millimeters to several centimeters, depending on their location and growth rate. At the same time, most synovial cysts do not cause pain in the early stages, but their further growth and/or mechanical pressure on adjacent tissues may cause slight discomfort, which becomes more pronounced during physical exertion or active movements, which increases the functional load on the affected area [15, 16].

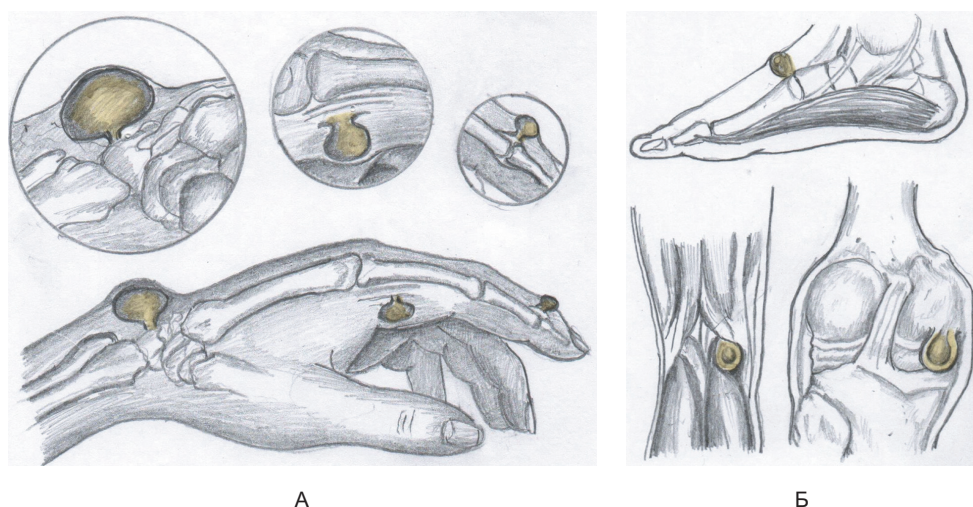


Рис. 1. Схема типових локалізацій синовіальних кіст у дітей: А – верхня кінцівка (кість); Б – нижня кінцівка
Fig. 1. Scheme of typical localizations of synovial cysts in children: A – upper limb (hand); B – lower limb

навантажень чи активних рухів, що підвищує функціональне навантаження на уражену ділянку [15, 16].

Зокрема, кісти, які локалізуються в ділянці зап'ястка, часто проявляються у вигляді гігрома, що викликають біль, який посилюється під час виконання активних рухів рукою [17]. Це зумовлено механічним тиском рідинного утворення на навколишні структури, зокрема на суглобові компоненти та сухожилки. У випадку наявності кісти Бейкера в підколінній ямці, обмеження рухової функції колінного суглоба є одним з основних симптомів. Зокрема, при наявності великої кісти виникає утруднення при згинанні та розгинанні коліна, що супроводжується відчуттям скутості та болем, особливо при спробі виконати ці рухи в повному обсязі [18].

Хоча біль у дітей із синовіальними кістами не є провідним симптомом, він може виникнути в разі значного розміру утворення або його тиску на нервові закінчення, що призводить до виникнення ниючого болю, який посилюється під час активних рухів або при натисканні на ділянку кісти. При здавленні нервових волокон можуть виникати парестезії у вигляді поколювання, оніміння або навіть часткової м'язової слабкості в зоні іннервації ураженого нерва. Підвищений тиск на судини, що розташовані поблизу синовіальних утворень, може спричиняти розвиток набряклості, а також відчуття важкості в кінцівці, яке особливо посилюється після фізичних навантажень [19].

Шкірний покрив над синовіальною кістою, як правило, не змінює температуру, проте в разі травмування утворення або інфекційного процесу, що розвивається внаслідок механічного пошкодження, можуть виникнути явища локальної гіперемії, гіпертермії та набряку. Супутнє інфікування і запалення можуть супроводжуватися підвищенням загальної температури тіла та погіршенням загального стану дитини внаслідок розвитку інтоксикаційного синдрому.

Таким чином, патологічні синдроми, які супроводжують клінічний перебіг розвитку синовіальних кіст, включають здавлення нервових структур, обмеження рухливості суглобів, судинно-компресійний синдром, запальний процес, синдром розриву (пошкодження оболонки) кісти, деформаційні зміни та хронічний біль.

In particular, cysts localized in the wrist area often manifest as hygromas, causing pain that is aggravated by active hand movements [17]. This is due to the mechanical pressure of the fluid formation on the surrounding structures, in particular on the articular components and tendons. In the case of a Baker's cyst in the popliteal fossa, limitation of the motor function of the knee joint is one of the main symptoms. In particular, in the presence of a large cyst, there is difficulty in flexing and extending the knee, which is accompanied by a feeling of stiffness and pain, especially when trying to perform these movements in full [18].

Although pain in children with synovial cysts is not the leading symptom, it can occur in the case of a significant size of the formation or its pressure on nerve endings, leading to the appearance of aching pain, which increases during active movements or when pressing on the cyst area. When nerve fibers are compressed, paresthesias in the form of tingling, numbness or even partial muscle weakness in the area of innervation of the affected nerve may occur. Increased pressure on the vessels located near the synovial formations can cause the development of edema, as well as a feeling of heaviness in the limb, which is especially aggravated after physical exertion [19].

The skin over the synovial cyst, as a rule, does not change temperature, however, in case of trauma to the formation or an infectious process developing as a result of mechanical damage, local hyperemia, hyperthermia and edema may occur. Concomitant infection and inflammation may be accompanied by an increase in the general body temperature and deterioration of the general condition of the child, due to the development of intoxication syndrome.

Thus, pathological syndromes that accompany the clinical course of synovial cysts include compression of nerve structures, restriction of joint mobility, vascular compression syndrome, inflammatory process, cyst rupture syndrome (damage to the membranes), deforming changes, and chronic pain.

Peripheral nerve compression syndrome occurs as a result of the pressure of the cyst on certain nerve structures that pass nearby. This disrupts the normal conduction of nerve impulses and may be accompanied by signs of paresthesia (tingling, numbness) in the area

Синдром здавлення периферичних нервів проявляється внаслідок дії тиску кісти на певні нервові структури, які проходять поруч. Це порушує нормальну провідність нервових імпульсів і може супроводжуватись ознаками парестезії (поколювання, оніміння) в зоні іннервації ураженого нерва. Важливо, що біль може значно посилюватися при пальпації кісти або під час рухів, а у тяжких випадках – спостерігається часткова м'язова слабкість у відповідних сегментах кінцівки, що є наслідком порушення нервово-м'язової провідності [17].

Синдром обмеження рухливості в суглобі виникає при наявності синовіальних кіст значних розмірів, які локалізуються в ділянці великих суглобів (колінний, ліктьовий або гомілково-стопний) [15]. Механічний тиск кісти на суглобові структури обмежує обсяг рухів, що проявляється у вигляді відчуття скутості, болю при спробах повного розгинання чи згинання кінцівки. Це також може супроводжуватись розвитком вторинної контрактури м'язів, що є результатом тривалого обмеження рухів у суглобі.

Судинно-компресійний синдром розвивається внаслідок тиску кісти на артерії та/або вени, що призводить до порушення локального кровообігу, а проявляється у вигляді блідості або ціанозу шкірних покривів у зоні, розташованій нижче рівня компресії, іноді із відчуттям холоду в кінцівці. Окрім цього, спостерігається ослаблення або відсутність пульсації артерій, венозний застій, що проявляється набряком кінцівки та розширенням поверхневих вен.

Запальний синдром виникає при інфікуванні вмісту кісти або постійному механічному подразненні навколишніх тканин, що призводить до розвитку локальної гіперемії та набряку в ділянці ураженого суглоба. У тяжких випадках спостерігається підвищення загальної температури тіла, збільшення кількості внутрішньосуглобового вмісту та розвиток гемартрозу, що свідчить про наявність більш серйозних порушень.

Синдром розриву синовіальної кісти може статися внаслідок механічного навантаження або травми, що призводить до порушення цілісності оболонки кісти та розповсюдженню її вмісту в навколишні тканини. Цей момент зазвичай супроводжується раптовим виникненням болю, швидким наростанням місцевого набряку та локальною (сегментарною) гіперемією. Виникнення «гарячої припухлості» є результатом запалення, яке виникає після витікання вмісту кісти.

Деформаційний синдром розвивається при хронічному перебігу захворювання, коли великі синовіальні кісти можуть призвести до структурних змін у кінцівці, що виражається в асиметрії кінцівки, порушенні розвитку м'язової маси та косметичному дефекті. Це спричинює психологічний дискомфорт, особливо в підлітковому віці, коли видимі зміни форми кінцівки можуть впливати на емоційний стан дитини [13].

Синдром хронічного болю частіше виникає при тривалій наявності синовіальної кісти, що супроводжується постійним подразненням нервових закінчень. Проявом є постійний ниючий біль, який посилюється при фізичних навантаженнях і може бути особливо вираженим вночі, значно знижуючи якість життя дитини. Оскільки синовіальні кісти є досить поширеними утвореннями в педіатричній практиці, важливо

of innervation of the affected nerve. Importantly, the pain may be significantly increased when the cyst is palpated or during movement, and in severe cases, partial muscle weakness is observed in the corresponding segments of the limb, which is a consequence of impaired neuromuscular conduction [17].

Joint restriction syndrome occurs when large synovial cysts are present in large joints (knee, elbow, or ankle) [15]. The mechanical pressure of the cyst on the joint structures limits the range of motion, which is manifested by a feeling of stiffness and pain when attempting to fully extend or flex the limb. This may also be accompanied by the development of secondary muscle contractures resulting from prolonged restriction of joint motion.

Vascular compression syndrome develops due to pressure of the cyst on the arteries and/or veins, which leads to impaired local blood circulation, and manifests itself in the form of pallor or cyanosis of the skin in the area below the level of compression, sometimes with a feeling of coldness in the limb. In addition, there is a weakening or absence of arterial pulsation, venous stasis, which is manifested by swelling of the limb and dilation of superficial veins.

Inflammatory syndrome occurs when the contents of the cyst become infected or the surrounding tissues are constantly irritated mechanically, which leads to the development of local hyperemia and edema in the affected joint. In severe cases, there is an increase in the general body temperature, an increase in the amount of intra-articular contents, and the development of hemarthrosis, which indicates the presence of more serious disorders.

Synovial cyst rupture syndrome can occur as a result of mechanical stress or trauma, which leads to a violation of the integrity of the cyst shell and the spread of its contents into the surrounding tissues. This moment is usually accompanied by the sudden onset of pain, rapid increase in local edema and local (segmental) hyperemia. The appearance of a «hot swelling» is the result of inflammation that occurs after the leakage of the cyst contents.

Deformity syndrome develops in the chronic course of the disease, when large synovial cysts can lead to structural changes in the limb, which is expressed in limb asymmetry, impaired muscle development and cosmetic defect. This causes psychological discomfort, especially in adolescence, when visible changes in the shape of the limb can affect the emotional state of the child [13].

Chronic pain syndrome often occurs with prolonged presence of a synovial cyst, accompanied by constant irritation of nerve endings. The manifestation is constant aching pain, which increases with physical exertion and can be especially pronounced at night, significantly reducing the child's quality of life. Since synovial cysts are quite common formations in pediatric practice, it is important to pay attention to their timely diagnosis, which includes a multicomponent approach that combines clinical examination, laboratory studies, and instrumental examination methods [8]. Clinical examination is the first, and often the main, stage in the diagnosis of synovial cysts, which allows to determine the main characteristics of the pathology. Hygromas, usually have a round or oval shape, clearly outlined, which allows them to be easily visualized during palpation. The size of the cyst can vary

приділяти увагу своєчасній їх діагностиці, що включає мультикомпонентний підхід, який поєднує клінічний огляд, лабораторні дослідження та інструментальні методи обстеження [8]. Клінічний огляд є першим, і часто основним, етапом у діагностиці синовіальних кіст, що дозволяє визначити основні характеристики патології. Гігроми зазвичай мають круглясту або овальну форму, чітко окреслену, що дозволяє легко візуалізувати їх під час пальпації. Розмір кісти може варіюватися в межах від 0,5 до 5 см, однак його динаміка може змінюватися залежно від фізичних навантажень або рухів, оскільки збільшення кількості рідини може призвести до тимчасового зростання об'єму кісти. Консистенція гігроми на дотик є пружною або м'якою, що може вказувати на рідинний характер вмісту. Більшість таких утворень не супроводжуються болем, але спричиняють відчуття дискомфорту при рухах суглоба. Також важливою ознакою є обмежена рухливість гігроми, що виникає через її фіксацію до прилеглих тканин (сухожилки, суглобові капсули тощо). Шкіра над утворенням зазвичай не змінена (не гіперемована, без ознак запалення), що підтверджує доброякісний перебіг патології [5].

Лабораторні дослідження дозволяють виключити інші інфекційні патології, або запальні процеси, сприяють виявленню супутніх захворювань, що можуть мати подібну клінічну картину. Загальний аналіз крові є важливим методом для виявлення ознак запалення, таких як підвищення рівня лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), що можуть свідчити про наявність інфекційного процесу або системного запалення. Біохімічний аналіз крові є незамінним інструментом для вивчення маркерів запалення, зокрема рівня С-реактивного білка та ревматоїдного фактора, що дозволяє виключити ревматичні захворювання, такі як системний червоний вовчак чи ревматоїдний артрит, які можуть мати схожі симптоми із синовіальними кістами. Оцінка рівня сечової кислоти є важливою для виключення подагри, яка може супроводжуватися утворенням гігроми [3].

Окрім цього, важливим етапом є аналіз синовіальної рідини при пункції кісти. Вміст кісти має прозору або жовтувату желеподібну консистенцію, яка є характерною для гігrom. Мікроскопічне дослідження вмісту дозволяє виявити наявність кристалів сечової кислоти, що вказує на можливу подагру, а також виявлення мікроорганізмів для підтвердження інфекційного артриту. Інструментальні методи діагностики дозволяють топічно оцінити морфологічні та анатомічні характеристики утворення, а також його співвідношення з навколишніми тканинами та/або іншими анатомічними орієнтирами. УЗД є найбільш доступним і ефективним методом, особливо на ранніх етапах діагностики, який дозволяє визначити розмір, форму та структуру кісти, а також дослідити прилеглі тканини. УЗД є методом вибору для початкової оцінки гігроми, оскільки цей метод дає чітке зображення аваскулярних утворень з анехогенним або гіпоехогенним вмістом, що підтверджує наявність рідини [5]. Крім того, УЗД дозволяє виявити перетинки (камери) в просвіті кісти або наявність фіброзних включень, що вказує на хронічний перебіг процесу.

Однак УЗД має обмеження щодо глибини проникнення променів, тому для більш детальної оцінки

from 0.5 to 5 cm, however, its dynamics can change depending on physical exertion or movements, since an increase in the amount of fluid can lead to a temporary increase in the volume of the cyst. The consistency of the hygroma to the touch is elastic or soft, which may indicate the liquid nature of the contents. Most of such formations are not accompanied by pain, but cause a feeling of discomfort during joint movements. Also an important sign is the limited mobility of the hygroma, which occurs due to its fixation to adjacent tissues (tendons, joint capsules, etc.). The skin over the lesion is usually unchanged (not hyperemic, without signs of inflammation), which confirms the benign course of the pathology [5].

Laboratory tests can help rule out other infectious or inflammatory conditions and help identify comorbidities that may present with similar clinical presentations. A complete blood count (CBC) is an important tool for detecting signs of inflammation, such as elevated white blood cell count and erythrocyte sedimentation rate (ESR), which may indicate an infectious process or systemic inflammation. A biochemical blood test is an indispensable tool for examining markers of inflammation, such as C-reactive protein and rheumatoid factor, to rule out rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis, which may present with similar symptoms to synovial cysts. Uric acid levels are important for ruling out gout, which may be associated with hygroma formation [3].

In addition, an important step is the analysis of synovial fluid during cyst puncture. The contents of the cyst have a transparent or yellowish gel-like consistency, which is characteristic of hygromas. Microscopic examination of the contents allows you to detect the presence of uric acid crystals, indicating possible gout, as well as the detection of microorganisms, to confirm infectious arthritis. Instrumental diagnostic methods allow for topical assessment of the morphological and anatomical characteristics of the lesion, as well as its relationship to surrounding tissues and/or other anatomical landmarks.

Ultrasound is the most accessible and effective method, especially in the early stages of diagnosis, which allows to determine the size, shape and structure of the cyst, as well as to examine the surrounding tissues. Ultrasound is the method of choice for the initial assessment of hygroma, as this method provides a clear image of avascular formations with anechoic or hypoechoic contents, confirming the presence of fluid [5]. In addition, ultrasound allows to detect membranes (chambers) in the lumen of the cyst or the presence of fibrous inclusions, indicating a chronic course of the process.

However, ultrasound has limitations regarding the depth of penetration of the rays, therefore, for a more detailed assessment of the structure of the formation, it is advisable to use MRI, if necessary with contrast enhancement [8].

MRI provides a clear and detailed image of the soft tissues, allowing not only to assess the size and shape of the hygroma, but also its relationship to surrounding structures, such as nerves, joints, and tendons. MRI is a good method for complex or atypical cases, when detailed information about the location of the cyst in relation to other tissues is needed [29]. MRI allows to determine the homogeneity of the fluid in the cyst,

структури утворення доцільно використовувати МРТ, за необхідності із контрастним підсиленням [8].

МРТ забезпечує чітке і детальне зображення м'яких тканин, дозволяючи не тільки оцінити розмір і форму гігрома, але й її взаємозв'язок з навколишніми структурами, такими як нерви, суглоби та сухожилки. МРТ є вдалим методом при складних або атипичних випадках, коли необхідна детальна інформація про розміщення кісти відносно інших тканин. МРТ дозволяє визначити гомогенність рідини в кісті, яка має високу інтенсивність сигналу в режимі T2, та відсутність ознак проникнення утворення в навколишні тканини [7].

Спірально-комп'ютерна артрографія суглобів дозволяє визначити наявність/відсутність з'єднання синовialного утворення із порожниною суглоба.

Рентгенографія – рутинний та менш інформативний метод у випадку із синовialними кістами, оскільки ці утворення не містять кальцифікатів, тому і не відображаються на рентгенівських знімках. Однак рентгенографія може бути корисною для виключення інших можливих патологій, таких як кісткові пухлини або остеоартрит, що можуть мати схожі симптоми [9].

Діафаноскопія є додатковим методом, який дозволяє оцінити, чи є вміст кісти рідким, оскільки світло проходить крізь кісту, що свідчить про її рідинну природу. Цей метод також дозволяє виявити відсутність солідних або твердих включень, що допомагає відрізнити гігрома від інших патологічних утворень [13].

Використання біопсії в окремих випадках допомагає остаточно підтвердити діагноз [19]. Пункція кісти є не лише важливим діагностичним методом, але й ефективним лікувальним заходом. Під час цієї інвазивної процедури відбувається аспірація вмісту кісти, що дозволяє зменшити її обсяг і знизити прояв симптомів. Пункція також дозволяє вводити лікарські засоби безпосередньо в порожнину кісти, що сприяє її лікуванню. Однак навіть після аспірації існує великий ризик рецидиву гігрома, оскільки рідина може знову накопичуватися всередині утворення. Крім того, пункція кісти може ускладнюватися інфікуванням її вмісту.

Комплексний підхід до діагностики патології дозволяє не тільки точно встановити діагноз, але й вибрати оптимальну тактику лікування, що має велике значення для покращення якості життя пацієнта [19].

Зазвичай діагностика синовialних кіст не створює труднощів, проте важливо провести диференційну діагностику, щоб виключити інші патології, які мають подібну клінічну картину. Це дозволяє правильно обрати методи лікування.

Одним із найбільш частих утворень, з яким потрібно диференціювати синовialні кісти, є ліпома – доброякісна пухлина, що складається з жирової тканини. Ліпоми є одними з найпоширеніших пухлин м'яких тканин і часто мають схожість з синовialними кістами, однак між ними є суттєві відмінності, які дозволяють віддиференціювати патологію. Ліпома зазвичай має м'яку та еластичну консистенцію, на відміну від синовialної кісти, яка є більш пружною (щільною). Вони не зв'язані з суглобами і можуть бути вільно рухомими, на відміну від синовialних кіст, які тісно пов'язані з суглобовими та сухожилковими структурами. Ще однією важливою відмінністю є те, що ліпоми не змінюють розмірів при фізичних навантаженнях, на

which has a high signal intensity on T2-weighted images, and the absence of signs of invasion of the mass into surrounding tissues [7].

Spiral computer arthrography of joints allows you to determine the presence/absence of the connection of the synovial formation with the joint cavity.

Radiography is a routine and less informative method for synovial cysts, as these masses do not contain calcifications and therefore do not show up on X-rays. However, radiography can be useful in ruling out other possible pathologies, such as bone tumors or osteoarthritis, which may have similar symptoms [9].

Diaphanoscopy is an additional method that allows us to assess whether the contents of the cyst are liquid, as light passes through the cyst, indicating its liquid nature. This method also allows us to detect the absence of solid or hard inclusions, which helps to distinguish hygromas from other pathological masses [13].

The use of biopsy in some cases helps to definitively confirm the diagnosis [19]. Cyst aspiration is not only an important diagnostic method, but also an effective treatment. During this invasive procedure, the contents of the cyst are aspirated, which allows to reduce its volume and reduce the manifestation of symptoms. Puncture also allows the introduction of drugs directly into the cyst cavity, which contributes to its treatment. However, even after aspiration, there is a high risk of recurrence of the hygroma, as fluid can accumulate again inside the formation. In addition, cyst puncture can be complicated by infection of its contents.

A comprehensive approach to diagnosing pathology allows not only to accurately establish a diagnosis, but also to choose the optimal treatment tactics, which is of great importance for improving the patient's quality of life [19].

Usually, the diagnosis of synovial cysts does not cause difficulties, but it is important to conduct a differential diagnosis to exclude other pathologies that have a similar clinical picture. This allows you to choose the right treatment methods.

One of the most common formations with which synovial cysts need to be differentiated is lipoma – a benign tumor consisting of adipose tissue. Lipomas are one of the most common soft tissue tumors and often resemble synovial cysts, but there are significant differences between them that allow you to differentiate the pathology. Lipoma usually has a soft and elastic consistency, unlike synovial cysts, which are more elastic (dense). They are not associated with joints and can be freely mobile, unlike synovial cysts, which are closely associated with joint and tendon structures. Another important difference is that lipomas do not change size with physical exertion, unlike synovial cysts, which can increase due to changes (displacement) of the contents.

Dermoid cysts are congenital formations containing skin derivatives (hair, sebaceous glands or even teeth). Unlike hygromas, dermoid cysts can be localized in any part of the body and are not connected to the joints. They have a denser structure, including both hard and soft tissues, do not change their parameters after physical exertion, which cannot be said about synovial cysts, which vary in size depending on the volume of their contents.

Hemangiomas, which may be red or bluish in color due to the large number of blood vessels and change

відміну від синовіальних кіст, які можуть збільшуватися через зміни (переміщення) вмісту.

Дермоїдні кісти – це вроджені утворення, що містять похідні шкіри (волосся, сальні залози або навіть зуби). На відміну від гігром, дермоїдні кісти можуть локалізуватися в будь-якій частині тіла і не мають зв'язку з суглобами. Вони мають щільнішу структуру, що включає як тверді, так і м'які тканини, не змінюють своїх параметрів після фізичних навантажень, чого не можна сказати про синовіальні кісти, що варіюють в розмірах залежно від об'єму її вмісту.

Гемангіоми, які можуть мати червоний або синюшний колір через велику кількість кровоносних судин та змінювати колір при фізичних навантаженнях або стресі, чого не спостерігається при синовіальних кістах. Крім того, гемангіоми мають м'яку консистенцію і зменшуються при натисканні або під впливом фізичних навантажень, на відміну від синовіальних кіст, які залишаються пружними при пальпації.

Епіфізарні кісти – це утворення, які локалізуються в епіфізах кісток, являючи собою кістозні утворення, що з'являються безпосередньо в кістковій тканині. Відмінність між епіфізарними і синовіальними кістами полягає в тому, що перші розташовані в кістках, а синовіальні кісти – у суглобах або сухожилках. Епіфізарні кісти визначаються на рентгенівських знімках, де вони змінюють кісткову тканину, на відміну від синовіальних кіст, що не викликають подібних змін [11].

Остеоїдна остеома – доброякісна пухлина кістки, яка може викликати біль, особливо вночі. Біль при остеоїдній остеомі зменшується після прийому нестероїдних протизапальних засобів, на відміну від синовіальних кіст, які зазвичай не спричиняють болю або викликають незначний дискомфорт. Остеоїдну остеому легко виявити за допомогою рентгенографії, тоді як синовіальні кісти можна виявити за допомогою УЗД або МРТ [17].

Синовіальна саркома – злоякісне утворення, що виникає в ділянках суглобів і характеризується різким болем, швидким ростом і агресивним перебігом, з можливим метастазуванням в легені. Саркоми можуть швидко збільшуватися в розмірах, що є ще однією важливою ознакою, яка допомагає відрізнити їх від синовіальних кіст, які тривалий час залишаються сталого розміру [12].

Лікувальний підхід до синовіальних кіст у педіатричній практиці повинен бути адаптованим до індивідуальних особливостей кожного пацієнта. Залежно від клінічної картини та специфіки утворення, лікування може бути як консервативним, так і хірургічним [13].

Консервативний підхід є першим етапом, якому зазвичай надають перевагу, коли утворення не викликає значного болю чи функціональних порушень. Така тактика може включати динамічне спостереження та/або використання певних методів з метою зменшення її розмірів чи проявів симптомів.

Динамічне спостереження за утворенням. Якщо кіста не викликає болю, не обмежує рухливості суглоба та має невеликі розміри, часто достатньо динамічного спостереження. У таких випадках регулярно проводяться огляди пацієнта, а також УЗД для контролю динаміки розмірів утворення. Важливо зазначити, що в деяких випадках синовіальні кісти можуть самостійно зменшуватися або навіть повністю зникати без хірургічної інтервенції.

color with physical exertion or stress, which is not observed in synovial cysts. In addition, hemangiomas have a soft consistency and shrink when pressed or under the influence of physical exertion, unlike synovial cysts, which remain elastic when palpated.

Epiphyseal cysts are formations that are localized in the epiphyses of bones, representing cystic formations that appear directly in the bone tissue. The difference between epiphyseal and synovial cysts is that the former are located in the bones, while synovial cysts are in the joints or tendons. Epiphyseal cysts are detected on X-rays, where they alter the bone tissue, unlike synovial cysts, which do not cause such changes [11].

Osteoid osteoma is a benign bone tumor that can cause pain, especially at night. Pain in osteoid osteoma is relieved by nonsteroidal anti-inflammatory drugs, unlike synovial cysts, which are usually painless or cause little discomfort. Osteoid osteoma is easily detected by radiography, while synovial cysts can be detected by ultrasound or MRI [17].

Synovial sarcoma is a malignant tumor that arises in the joints and is characterized by severe pain, rapid growth, and aggressive course, with possible metastasis to the lungs. Sarcomas can increase in size rapidly, which is another important feature that helps to distinguish them from synovial cysts, which remain stable in size for a long time [12].

The treatment approach for synovial cysts in pediatric practice should be tailored to the individual characteristics of each patient. Depending on the clinical picture and the specifics of the formation, treatment can be either conservative or surgical [13].

A conservative approach is the first step, usually preferred when the mass is not causing significant pain or functional impairment. This tactic may include dynamic observation and/or the use of certain techniques to reduce its size or symptoms.

Dynamic observation of the formation. If the cyst does not cause pain, does not limit joint mobility and is small, dynamic observation is often sufficient. In such cases, regular patient examinations are performed, as well as ultrasound to monitor the dynamics of the size of the formation. It is important to note that in some cases, synovial cysts can decrease in size or even disappear completely without surgical intervention.

Пункція кісти. Якщо кіста викликає біль або дискомфорт, використовують пункційний метод, під час якого за допомогою спеціальної голки проводиться аспірація рідини з порожнини кісти, а в залишкову порожнину вводяться протизапальні препарати, що дозволяє значно зменшити біль і запалення. Але метод має низку істотних недоліків. Перш за все, після проведення пункції існує високий ризик рецидиву – в деяких випадках до 50% – через те, що вміст може знову накопичуватися в порожнині кісти. Тому цей метод застосовують переважно для тимчасового полегшення симптомів.

Хірургічне лікування синовіальних кіст. У випадках неефективності консервативного лікування, а також при великих розмірах гігrom або значних обмеженнях функціонування суглоба, показано хірургічне втручання. Хірургічне лікування може бути як традиційним відкритим, так і сучасним міні-інвазивним (артроскопічним) [12].

Відкрите хірургічне видалення кісти передбачає повне її видалення разом із її капсулою через розріз на шкірі та ушиванні пошкодженого суглоба або сухожилкового сумку. В кінці процедури накладаються шви, а також фіксується кінцівка спеціальною пов'язкою для забезпечення іммобілізаційної функції і запобігання рецидиву. Традиційний метод забезпечує повне видалення кісти і значно знижує ймовірність рецидиву. Недоліком радикального лікування є більший обсяг хірургічного втручання, більш інтенсивний післяопераційний біль, можливий розвиток інфекційних ускладнень, а також більш тривалий період відновлення і реабілітації [17].

Однією із головних переваг лазерної хірургії є попередження інтраопераційної кровотечі. Крім того, даний метод гарантує мінімальні больові відчуння протягом всього періопераційного періоду та більш швидке загоєння.

Артроскопічне видалення кісти. Артроскопія – сучасний міні-інвазивний метод лікування синовіальних кіст, дозволяє значно зменшити травматичність операції і скоротити час відновлення і полягає в тому, що через кілька маленьких розрізів вводяться спеціальні інструменти, зокрема артроскоп, який дозволяє здійснювати точне видалення гігrom за допомогою високотехнологічних інструментів. Артроскопічне видалення має значні переваги перед відкритою операцією, а саме: по-перше, це мінімальний ризик пошкодження навколишніх тканин і менш виражений післяопераційний біль, по-друге – знижений ризик розвитку ускладнень, оскільки проводиться менше маніпуляцій. Крім того, після такого втручання період відновлення значно коротший, а косметичний ефект також є важливим аспектом, оскільки залишаються лише маленькі, малопомітні шрами [19].

В окремих випадках, за умов залучення в патологічні процеси суглобових структур, коли гігrom викликає виразний больовий синдром та значні порушення функцій суглоба, може виникати необхідність у резекції суглоба (видалення його частини), що у подальшому призводить до обмеження рухів і потребує тривалої реабілітації в післяопераційному періоді.

Однак, відкриті операції залишаються актуальними при великих розмірах гігromи, або у випадках, коли артроскопічний доступ є обмеженим або неможливим через складну анатомічну локалізацію кісти.

Можливі ускладнення при наявності синовіальних кіст. Хоча гігromи у дітей є зазвичай доброякісними

Cyst puncture. If the cyst causes pain or discomfort, a puncture method is used, during which a special needle is used to aspirate fluid from the cyst cavity, and anti-inflammatory drugs are injected into the remaining cavity, which can significantly reduce pain and inflammation. But the method has a number of significant disadvantages. First of all, after puncture there is a high risk of recurrence – in some cases up to 50% – because the contents can accumulate in the cyst cavity again. Therefore, this method is used mainly for temporary relief of symptoms.

Surgical treatment of synovial cysts. In cases of ineffectiveness of conservative treatment, as well as in cases of large hygromas or significant limitations in joint function, surgical intervention is indicated. Surgical treatment can be either traditional open or modern minimally invasive (arthroscopic) [12].

Open surgical removal of the cyst involves its complete removal together with its capsule through an incision in the skin and suturing of the damaged joint or tendon bag. At the end of the procedure, sutures are applied, and the limb is fixed with a special bandage to provide immobilization and prevent relapse. The traditional method ensures complete removal of the cyst and significantly reduces the likelihood of relapse. The disadvantage of radical treatment is a larger volume of surgical intervention, more intense postoperative pain, the possible development of infectious complications, as well as a longer period of recovery and rehabilitation [17].

One of the main advantages of laser surgery is the prevention of intraoperative bleeding. In addition, this method guarantees minimal pain throughout the perioperative period and faster healing.

Arthroscopic cyst removal. Arthroscopy is a modern minimally invasive method of treating synovial cysts, which allows to significantly reduce the trauma of the operation and shorten the recovery time, which consists in the fact that special instruments, in particular an arthroscope, are inserted through several small incisions, allowing for precise removal of the hygroma using high-tech instruments. Arthroscopic removal has significant advantages over open surgery, namely: firstly, it is a minimal risk of damage to surrounding tissues and less pronounced postoperative pain, and secondly, a reduced risk of complications, since fewer manipulations are performed. In addition, after such an intervention, the recovery period is much shorter, and the cosmetic effect is also an important aspect, since only small, barely noticeable scars remain [19].

In some cases, under conditions of involvement of articular structures in pathological processes, when the hygroma causes pronounced pain syndrome and significant dysfunction of the joint, there may be a need for joint resection (removal of part of it), which subsequently leads to restriction of movements and requires long-term rehabilitation in the postoperative period.

However, open surgery remains relevant for large hygromas or in cases where arthroscopic access is limited or impossible due to the complex anatomical location of the cyst.

Complications of synovial cysts. Although hygromas in children are usually benign, their presence can cause

утвореннями, їх наявність може викликати низку серйозних ускладнень, як під час їхнього розвитку, так і після проведеного хірургічного втручання. Залежно від розмірів кісти та її розташування, ці ускладнення можуть мати різний ступінь тяжкості, впливаючи на функціональність суглобів і загальний стан здоров'я пацієнта. Одним із основних ускладнень є компресія нервових та судинних структур, що виникає внаслідок збільшення розміру кісти. Здавлення нервових жмутьків призводить до розвитку неврологічних симптомів, таких як парестезії (відчуття оніміння або поколювання) та гіперестезії (надмірна чутливість) в ураженій ділянці. У деяких випадках можливе виникнення порушень кровообігу через тиск на прилеглі кровоносні судини, що призводить до гіпоксії тканин. Відсутність належного кровопостачання може спричиняти розвиток ішемії, що є серйозною загрозою для здоров'я пацієнта, особливо у разі значного швидкого збільшення розмірів кісти [13].

Ще одним важливим ускладненням є обмеження рухливості суглоба, яке часто спостерігається при великих розмірах синовіальних кіст. Механічний тиск, який кіста чинить на суглоб, може значно обмежити обсяг рухів, що призводить до порушень функцій кінцівки, таких як згинання або розгинання. Це, в свою чергу, викликає больові відчуття та обмежує повсякденну активність дитини, що погіршує якість життя. У деяких випадках обмеження рухливості може бути пов'язане з хронічним болем, який посилюється при рухах, що призводить до додаткового дискомфорту та порушення функцій кінцівки.

Запалення навколишніх тканин є ще одним можливим ускладненням, яке може розвиватись при синовіальних кістах. У деяких випадках кісти можуть стати джерелом асептичного запалення, що проявляється набряком, гіперемією та болем в ділянці утворення. Таке запалення може значно погіршити загальний стан пацієнта, посилюючи больові відчуття і обмежуючи рухливість суглоба. Варто зазначити, що хоча запалення є загальним ускладненням, в більшості випадків воно має тимчасовий характер, і може бути зупинене причасно наданням медичної допомоги.

Спонтанний розрив кісти є рідкісним ускладненням. У разі розриву кісти її вміст потрапляє у навколишні тканини, що викликає гострий біль і значний набряк в ураженій ділянці. Такий перебіг може призвести до генералізації запального процесу, який потребує негайного медичного втручання для запобігання подальшим ускладненням, таким як інфекції або некротичні зміни тканин.

Післяопераційні ускладнення. Після хірургічного лікування патології також існують потенційні ускладнення, які можуть обтяжити реабілітаційний процес та знизити ефективність операції. Одним із найбільш поширених ускладнень є рецидив кісти. Це може статися через неповне видалення капсули кісти або часткове збереження її стінок, що дозволяє утворенню відновитись. Ризик рецидиву значно зростає при проведенні методів, що не забезпечують повного видалення кісти, таких як аспірація або недостатньо радикальне хірургічне втручання.

Інфекційні ускладнення є однією із важливих проблем, з якою можуть стикатися пацієнти після операції. Під час хірургічного втручання навіть у стерильних умовах може виникнути ризик інфікування рани. Інфекційний процес зазвичай проявляється гіперемією,

a number of serious complications, both during their development and after the surgical intervention. Depending on the size of the cyst and its location, these complications can have varying degrees of severity, affecting the functionality of the joints and the general health of the patient. One of the main complications is the compression of nerve and vascular structures that occurs as a result of the increase in the size of the cyst. Compression of nerve bundles leads to the development of neurological symptoms, such as paresthesia (sensation of numbness or tingling) and hyperesthesia (excessive sensitivity) in the affected area. In some cases, circulatory disorders may occur due to pressure on adjacent blood vessels, leading to tissue hypoxia. The lack of adequate blood supply can cause the development of ischemia, which is a serious threat to the patient's health, especially in the case of a significant rapid increase in the size of the cyst [13].

Another important complication is the limitation of joint mobility, which is often observed with large synovial cysts. The mechanical pressure that the cyst exerts on the joint can significantly limit the range of motion, which leads to impaired limb functions, such as flexion or extension. This, in turn, causes pain and limits the child's daily activities, which worsens the quality of life. In some cases, the limitation of mobility may be associated with chronic pain, which is aggravated by movement, which leads to additional discomfort and impaired limb functions.

Inflammation of the surrounding tissues is another possible complication that can develop with synovial cysts. In some cases, cysts can become a source of aseptic inflammation, which is manifested by swelling, redness and pain in the area of the formation. Such inflammation can significantly worsen the general condition of the patient, increasing pain and limiting joint mobility. It is worth noting that although inflammation is a common complication, in most cases it is temporary and can be stopped with timely medical care.

Spontaneous rupture of a cyst is a rare complication. In the event of a rupture of a cyst, its contents enter the surrounding tissues, which causes acute pain and significant swelling in the affected area. This course can lead to a generalized inflammatory process, which requires immediate medical intervention to prevent further complications, such as infections or necrotic tissue changes.

Postoperative complications. After surgical treatment of pathology, there are also a number of potential complications that can complicate the rehabilitation process and reduce the effectiveness of the operation. One of the most common complications is cyst recurrence. This can occur due to incomplete removal of the cyst capsule or partial preservation of its walls, which allows the formation to recover. The risk of recurrence increases significantly when performing methods that do not ensure complete removal of the cyst, such as aspiration or insufficiently radical surgery.

Infectious complications are one of the important problems that patients may face after surgery. During surgery, even under sterile conditions, there may be a risk of wound infection. The infectious process is usually manifested by hyperemia, hyperthermia, pain and

гіпертермією, болем та набряком у ділянці операційної рани. Ускладнення можуть потребувати додаткового лікування з використанням антибіотикотерапії або навіть повторного хірургічного втручання для аспірації гнійного вмісту. Дане ускладнення є найбільш небезпечним в перші кілька днів після операції, коли рана ще не загоїлася, тому важливо дотримуватись суворого післяопераційного догляду та контролю за станом пацієнта.

Пошкодження нервових та судинних структур під час операції є серйозним ризиком, пов'язаним із хірургічним видаленням синовіальної кісти. При неакуратному виконанні операції існує ймовірність травмування нервів або кровоносних судин, що призводить до порушення чутливості, кровообігу та, в гірших випадках, до розвитку персистуючих неврологічних порушень. У таких випадках можуть виникнути труднощі з відновленням функціональності кінцівки, а також додаткові методи лікування, зокрема хірургічна корекція пошкоджених структур [10].

Не менш важливим є ризик утворення грубої рубцевої тканини після операції. Рубці є неминучим наслідком будь-якого хірургічного втручання, однак у разі операцій на синовіальних кістах вони можуть мати значний вплив на функціональну спроможність суглоба. Формування рубців, особливо при великих операціях, може спричинити обмеження рухливості суглоба, що не лише порушує нормальний амплітудний рух, але й може викликати косметичний дефект. Важливим є те, що рубцеві зміни можуть сприяти подальшому дискомфорту та зниженню якості життя пацієнта, особливо в разі утворення грубих рубців на естетично значимих ділянках тіла.

Клінічний випадок. Хвора А., вік 15 років, звернулася зі скаргами на наявність об'ємного утворення в ділянці правого променево-зап'ясткового суглоба, болю в ньому під час рухів. Зі слів матері, дане новоутворення турбує дитину близько року. Скарги на болі під час рухів у променево-зап'ястковому суглобі турбують близько трьох останніх місяців.

Були виконані такі дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, цукор крові, загальний аналіз сечі, за даними яких патологічних відхилень виявлено не було. Також було виконано УЗД м'яких тканин (рис. 2).

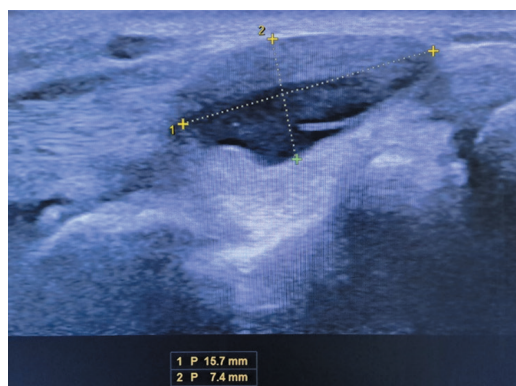
swelling in the area of the surgical wound. Complications may require additional treatment with antibiotic therapy or even repeated surgery to aspirate purulent contents. This complication is most dangerous in the first few days after surgery, when the wound has not yet healed, so it is important to adhere to strict postoperative care and monitoring of the patient's condition.

Injury to nerve and vascular structures during surgery is a serious risk associated with surgical removal of a synovial cyst. If the operation is performed carelessly, there is a possibility of injury to nerves or blood vessels, which leads to impaired sensitivity, blood circulation and, in the worst cases, to the development of persistent neurological disorders. In such cases, it may be difficult to restore the functionality of the limb, and additional treatment methods, including surgical correction of the damaged structures, may be required [10].

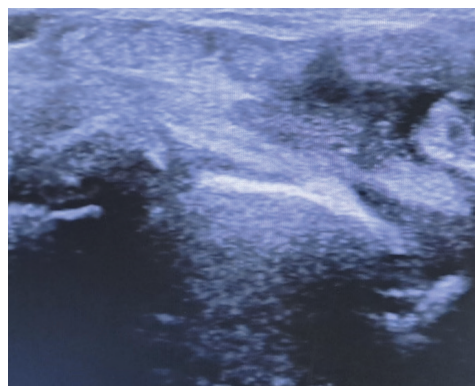
Equally important is the risk of coarse scar tissue formation after surgery. Scarring is an inevitable consequence of any surgical intervention, but in the case of synovial cyst operations, it can have a significant impact on the functional capacity of the joint. Scar formation, especially in major operations, can cause restriction of joint mobility, which not only disrupts normal range of motion, but can also cause a cosmetic defect. Importantly, cicatricial changes can contribute to further discomfort and a decrease in the patient's quality of life, especially in the case of coarse scars in aesthetically significant areas of the body.

Clinical case. Patient A., age 15, complained of a bulky mass in the area of the right radiocarpal joint and pain in it during movements. According to the mother, this neoplasm has been bothering the child for about a year. Complaints of pain during movements in the radiocarpal joint have been bothering for about the last three months.

Laboratory tests were performed: complete blood count, biochemical blood test, blood sugar, and complete urine test, which revealed no pathological abnormalities. Ultrasound investigation of soft tissues were performed also (fig. 2).



А



Б

Рис. 2. Хвора А., вік 15 р. Діагноз: гідрома правого променево-зап'ясткового суглоба. А – сонограма гідроми розмірами 16,7×7,4 мм із однорідним вмістом; Б – сонограма ніжки гідроми від порожнини суглоба. Частота датчика 11,4 МГц

Fig. 2. Patient A., age 15. Diagnosis: hygroma of the left radiocarpal joint. A – sonogram of a hygroma measuring 16.7×7.4 mm with homogeneous contents; B – sonogram of the hygroma leg from the joint cavity. Sensor frequency 11.4 MHz

Status localis: на момент огляду шкіра в ділянці лівого променево-зап'ясткового суглоба тілесного кольору, без ознак запалення. Відмічається наявність об'ємного новоутворення по дорсальній поверхні лівого променево-зап'ясткового суглоба розмірами 2,0×1,5 см. Пальпаторно новоутворення щільно-еластичної консистенції, рухоме, безболісне. Обсяг рухів у лівому променево-зап'ястковому суглобі в повному обсязі, безболісний. Пальці лівої кисті теплі, чутливість та мікроциркуляція не порушені.

Встановлено попередній діагноз: гідрома лівого променево-зап'ясткового суглоба.

Дитині проведено оперативне втручання: видалення капсули гідроми лівого променево-зап'ясткового суглоба. В умовах асептичної операційної під загальним знеболенням операційне поле оброблено розчином неостерилу тричі. Виконано дугоподібний розріз довжиною до 4 см у ділянці гідроми лівого променево-зап'ясткового суглоба. Краї рани розведено гострим та тупим шляхом. За допомогою тупфера капсулу гідроми відділено від м'яких тканин та висічено, устя ушито пошарово (рис. 3). Накладено асептичну пов'язку з розчином бетадіну. Гіпсова іммобілізація. Перебіг післяопераційного періоду без особливостей.

Status localis: at the time of examination, the skin in the area of the left radiocarpal joint is flesh-colored, without signs of inflammation. There is a volumetric neoplasm on the dorsal surface of the left radiocarpal joint measuring 2.0×1.5 cm. On palpation, the neoplasm is of dense-elastic consistency, mobile, painless. The range of motion in the left radiocarpal joint is full, painless. The fingers of the left hand are warm, sensitivity and microcirculation are not impaired.

A preliminary diagnosis was made: Hygroma of the left radiocarpal joint.

The child underwent surgery: removal of the hygroma capsule of the left radiocarpal joint. In an aseptic operating room under general anesthesia, the surgical field was treated with a solution of neosteril three times. An arcuate incision of up to 4 cm in length was made in the area of the hygroma of the left radiocarpal joint. The wound edges were separated by sharp and blunt methods. Using a tuffer, the hygroma capsule was separated from the soft tissues and excised, the opening was sutured in layers (fig. 3). An aseptic bandage with betadine solution was applied. Plaster immobilization. The postoperative period was uneventful.

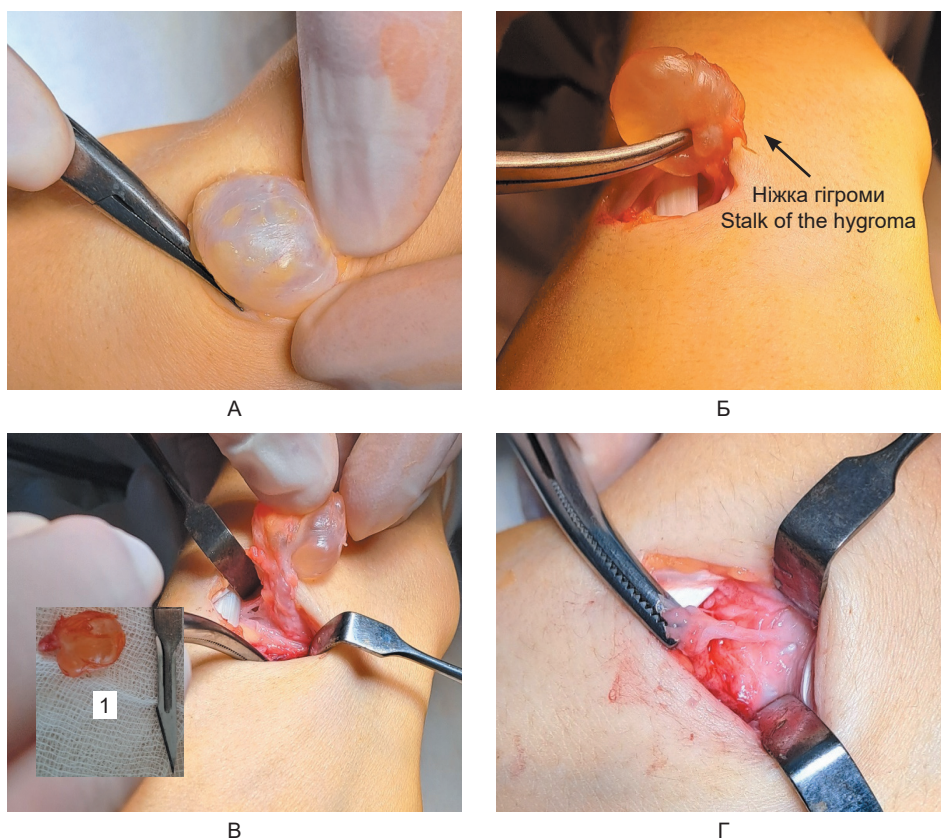


Рис. 3. Пацієнтка А., вік 15 років. Діагноз: гідрома лівого променево-зап'ясткового суглоба. Етапи оперативного втручання: А – загальний вигляд гідроми правого променево-зап'ясткового суглоба (дорсальна поверхня); Б – вигляд оболонок гідроми на етапах її виділення із оточуючих тканин; В, Г – загальний вигляд виділеної двокамерної гідроми, 1 – макропрепарат

Fig. 3. Patient A., age 15. Diagnosis: Hygroma of the right radiocarpal joint. Stages of surgical intervention: A – general view of the hygroma of the right radiocarpal joint (dorsal view); Б – view of the hygroma membranes at the stages of its separation from the surrounding tissues; В, Г – general view of the separated two-chambered hygroma, 1 – macro preparation

ВИСНОВКИ

Проведений систематичний огляд та аналіз наукової літератури з використанням баз даних PubMed, Scopus і Google Scholar для виявлення найбільш актуальних публікацій з питань діагностики та лікування синовіальних кіст у дітей, а також власний досвід курації даної патології дозволив зробити певні висновки.

Синовіальні кісти у дітей є відносно частою патологією, поширеність якої залежить від багатьох факторів, включаючи локалізацію, вік дитини та соціокультурні аспекти. Найбільш часто зустрічаються ганглії кисти зап'ястка та кісти Бейкера колінного суглоба. Серед факторів ризику розвитку цих утворень можна виділити мікротравми, надмірні фізичні навантаження та вроджені особливості будови суглобів.

Синовіальні кісти у дітей – це доброякісні утворення, що виникають внаслідок накопичення синовіальної рідини в обмеженій порожнині, оточеній сполучнотканинною капсулою. Етіологія включає в себе вроджені дисплазії суглобів, травми, запальні процеси, механічні перевантаження та генетичну схильність. Диференційна діагностика базується на виключенні гангліозних кіст, пухлин, вегетоподібних уражень, остеоартритичних змін і вроджених аномалій. Широкий спектр діагностичних методів, що включає клінічне обстеження, УЗД, МРТ та, за необхідності, пункційну біопсію дозволяє раціонально визначитись з тактикою лікування, яке в свою чергу залежить від розмірів кісти та клінічної симптоматики: можливе застосування консервативних методів (фізіотерапія, пункція з введенням протизапальних препаратів) або хірургічного видалення. Однак, при виборі методу видалення кісти потрібно обирати той метод, який несе найменшу шкоду і максимально унеможливорює рецидив. Післяопераційний контроль і реабілітація знижують ризик рецидивів та ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Promerat A., et al. Temporomandibular joint synovial cysts: a systematic review of the literature and a report of two cases. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.10.013>
2. Jorquera R., Melibosky F., Paz A. Wrist synovial cysts. *Orthopaedics and Trauma. Cham*, 2024. P. 1367–1373. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-30518-4_111
3. Kim J.Y., Lee J. Considerations in performing open surgical excision of dorsal wrist ganglion cysts. *International Orthopaedics*. 2016. Vol. 40, № 9. P. 1935–1940. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3213-4>
4. Han J.H., et al. Arthroscopic treatment of popliteal cysts with and without cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surgery and Related Research*. 2019. Vol. 31, № 2. P. 103–112. DOI: <https://doi.org/10.5792/ksrr.18.068>
5. Alessi S., et al. Baker's cyst in pediatric patients: ultrasonographic characteristics. *Journal of Ultrasound*. 2012. Vol. 15, № 1. P. 76–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jus.2011.06.007>
6. Saylik M., Gokkus K., Sahin M.S. Factors affecting Baker cyst volume, with emphasis on cartilage lesion degree and effusion in the young and middle-aged population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021. Vol. 22, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04721-8>
7. Zinger G., et al. Wrist ganglia in children: nonsurgical versus surgical treatment. *The Journal of Hand Surgery*. 2020. Vol. 45, № 6. P. 551.e1–551.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.10.032>
8. Charnock M., Kinsella M., Chopra A. Ultrasound for suspected Baker's cyst: a test of limited clinical value?. *Ultrasound*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/1742271x231183356>
9. Yamin M., et al. To determine the frequency of Baker's cyst on MRI in patients with knee pain. *The Professional Medical Journal*. 2023. Vol. 30, № 12. P. 1605–1609. DOI: <https://doi.org/10.29309/tpmj/2023.30.12.7701>

CONCLUSIONS

A systematic review and analysis of scientific literature using the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases to identify the most relevant publications on the diagnosis and treatment of synovial cysts in children, as well as some personal experience in the treatment of this pathology, allowed us to draw certain conclusions.

Synovial cysts in children are a relatively common pathology, the prevalence of which depends on many factors, including localization, age of the child and sociocultural aspects. The most common ganglion cysts of the wrist and Baker's cysts of the knee joint are found. Among the risk factors for the development of these formations, microtraumas, excessive physical exertion and congenital features of the structure of the joints can be distinguished.

Synovial cysts in children are benign formations that arise as a result of the accumulation of synovial fluid in a limited cavity surrounded by a connective tissue capsule. The etiology includes congenital joint dysplasia, trauma, inflammatory processes, mechanical overload and genetic predisposition. Differential diagnosis is based on the exclusion of ganglion cysts, tumors, vegetative lesions, osteoarthritic changes and congenital anomalies. A wide range of diagnostic methods, including clinical examination, ultrasound, MRI and, if necessary, puncture biopsy, allows rationally determining the treatment tactics, which in turn depends on the size of the cyst and clinical symptoms: conservative methods (physiotherapy, puncture with the introduction of anti-inflammatory drugs) or surgical removal are possible. However, when choosing a method for removing a cyst, it is necessary to choose the method that causes the least harm and makes relapse as unlikely as possible. Postoperative control and rehabilitation reduce the risk of relapse and complications.

REFERENCES

1. Promerat A., et al. Temporomandibular joint synovial cysts: a systematic review of the literature and a report of two cases. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.10.013>
2. Jorquera R., Melibosky F., Paz A. Wrist synovial cysts. In: *Orthopaedics and Trauma. Cham: Springer*, 2024;1367–73. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-30518-4_111
3. Kim JY, Lee J. Considerations in performing open surgical excision of dorsal wrist ganglion cysts. *International Orthopaedics*. 2016;40(9):1935–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3213-4>
4. Han JH, et al. Arthroscopic treatment of popliteal cysts with and without cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surgery and Related Research*. 2019;31(2):103–12. DOI: <https://doi.org/10.5792/ksrr.18.068>
5. Alessi S, et al. Baker's cyst in pediatric patients: ultrasonographic characteristics. *Journal of Ultrasound*. 2012;15(1):76–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jus.2011.06.007>
6. Saylik M, Gokkus K, Sahin MS. Factors affecting Baker cyst volume, with emphasis on cartilage lesion degree and effusion in the young and middle-aged population. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04721-8>
7. Zinger G, et al. Wrist ganglia in children: nonsurgical versus surgical treatment. *The Journal of Hand Surgery*. 2020;45(6):551.e1–551.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2019.10.032>
8. Charnock M, Kinsella M, Chopra A. Ultrasound for suspected Baker's cyst: a test of limited clinical value? *Ultrasound*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1177/1742271x231183356>
9. Yamin M, et al. To determine the frequency of Baker's cyst on MRI in patients with knee pain. *The Professional Medical Journal*. 2023;30(12):1605–9. DOI: <https://doi.org/10.29309/tpmj/2023.30.12.7701>

10. Alturki M.A., et al. An overview on evaluation of wrist ganglion cysts diagnostic and management approach. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*. 2022. Vol. 11, № 1. P. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.51847/wqr5j9ulml>
11. Horvath A., et al. Treatment of primary dorsal wrist ganglion – a systematic review. *Journal of Wrist Surgery*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753542>
12. Andreozzi V., et al. Diagnosis and treatment of a symptomatic posterior cruciate ganglion cyst in a child with autism. *Case Reports in Orthopedics*. 2019. Vol. 2019. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9192347>
13. Elahi M.A., et al. Open excision of dorsal wrist ganglion. *JBJS Essential Surgical Techniques*. 2023. Vol. 13, № 2. DOI: <https://doi.org/10.2106/jbjs.st.21.00043>
14. Federer A.E., et al. Minimizing costs for dorsal wrist ganglion treatment: a cost-minimization analysis. *The Journal of Hand Surgery*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.09.002>
15. Jacobson J.A., et al. Ultrasonography of superficial soft-tissue masses: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.211101>
16. Nath A., Palit D. Homoeopathic management of wrist ganglion: case series. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*. 2021. Vol. 15, № 2. P. 137. DOI: https://doi.org/10.4103/ijrh.ijrh_29_20
17. Vanhoenacker F.M. Synovial cysts, ganglion cysts, and bursae. *Medical Radiology*. Berlin, Heidelberg, 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/174_2023_419
18. Chaudhary S., Mandal S., Kumar V. Results of modified thread technique for the treatment of wrist ganglion. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.08.018>
19. Cohen-Tanugi S., Dart S., Chadderdon C. Active treatment of pediatric ganglia of the wrist: what is the risk of recurrence?. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/bpo.0000000000002511>
10. Alturki MA, et al. An overview on evaluation of wrist ganglion cysts diagnostic and management approach. *International Journal of Pharmaceutical Research and Allied Sciences*. 2022;11(1):11–6. DOI: <https://doi.org/10.51847/wqr5j9ulml>
11. Horvath A, et al. Treatment of primary dorsal wrist ganglion – a systematic review. *Journal of Wrist Surgery*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1753542>
12. Andreozzi V, et al. Diagnosis and treatment of a symptomatic posterior cruciate ganglion cyst in a child with autism. *Case Reports in Orthopedics*. 2019;2019:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9192347>
13. Elahi MA, et al. Open excision of dorsal wrist ganglion. *JBJS Essential Surgical Techniques*. 2023;13(2). DOI: <https://doi.org/10.2106/jbjs.st.21.00043>
14. Federer AE, et al. Minimizing costs for dorsal wrist ganglion treatment: a cost-minimization analysis. *The Journal of Hand Surgery*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2022.09.002>
15. Jacobson JA, et al. Ultrasonography of superficial soft-tissue masses: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.211101>
16. Nath A, Palit D. Homoeopathic management of wrist ganglion: case series. *Indian Journal of Research in Homoeopathy*. 2021;15(2):137. DOI: https://doi.org/10.4103/ijrh.ijrh_29_20
17. Vanhoenacker FM. Synovial cysts, ganglion cysts, and bursae. In: *Medical Radiology*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/174_2023_419
18. Chaudhary S, Mandal S, Kumar V. Results of modified thread technique for the treatment of wrist ganglion. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2020.08.018>
19. Cohen-Tanugi S, Dart S, Chadderdon C. Active treatment of pediatric ganglia of the wrist: what is the risk of recurrence? *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/bpo.0000000000002511>

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Синовіальні кісти у дітей є відносно рідкісним патологічним явищем, однак їх вивчення має велике клінічне значення. У педіатричній практиці ці новоутворення потребують особливого підходу через особливості зростаючого організму та потенційний вплив на функцію суглобів. Перспективи подальших досліджень у цій галузі охоплюють кілька важливих напрямків. По-перше, необхідні глибші епідеміологічні дослідження для визначення частоти виникнення синовіальних кіст у різних вікових групах дітей, а також аналіз факторів ризику, зокрема генетичних, травматичних або інфекційних. Ретроспективні й проспективні дослідження дозволять встановити більш чітку клініко-патогенетичну картину. По-друге, актуальним є вдосконалення методів діагностики. Сучасна візуалізація, зокрема ультразвукова діагностика, МРТ і КТ, потребує стандартизації для дитячого віку. Також перспективним є впровадження молекулярно-генетичних маркерів для визначення типу кісти та потенційного ризику її зростання чи рецидиву. По-третє, слід зосередитися на розробці безпечних і ефективних методів лікування. І хоча консервативна терапія часто дає позитивні результати, деякі випадки вимагають хірургічного втручання. Тому необхідно порівняльне вивчення довгострокових наслідків різних терапевтичних підходів, особливо щодо впливу на ріст і розвиток суглобів. Зрештою, перспективним є мультидисциплінарний підхід до лікування, який включає участь педіатрів, ортопедів, ревматологів та реабілітологів. Такий підхід дозволить розробити індивідуалізовані протоколи ведення пацієнтів, що сприятиме покращенню якості життя дітей із цією патологією.

PROSPECTS FOR FURTHER RESEARCH

Synovial cysts in children are a relatively rare pathological phenomenon, but their study is of great clinical importance. In pediatric practice, these neoplasms require a special approach due to the peculiarities of the growing organism and the potential impact on joint function. Prospects for further research in this area cover several important areas. First, deeper epidemiological studies are needed to determine the frequency of synovial cysts in different age groups of children, as well as the analysis of risk factors, in particular genetic, traumatic or infectious. Retrospective and prospective studies will allow us to establish a clearer clinical and pathogenetic picture. Second, it is urgent to improve diagnostic methods. Modern visualization, in particular ultrasound diagnostics, MRI and CT, requires standardization for children. The introduction of molecular genetic markers to determine the type of cyst and the potential risk of its growth or recurrence is also promising. Third, we should focus on the development of safe and effective treatment methods. Although conservative therapy often yields positive results, some cases require surgical intervention. Therefore, a comparative study of the long-term consequences of different therapeutic approaches is necessary, especially with regard to the impact on growth and development of the joints. Ultimately, a multidisciplinary approach to treatment, which includes the participation of pediatricians, orthopedists, rheumatologists and rehabilitation specialists, is promising. Such an approach will allow the development of individualized patient management protocols, which will contribute to improving the quality of life of children with this pathology.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей», номер державної реєстрації: 0123U102436, прикладна, термін виконання: 2023–2027 рр., керівник – завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, професор В.С. Коноплицький.

Funding information

The article is a fragment of the planned scientific and research work of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Development of modern and improvement of existing methods of diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of surgical pathology in children», state registration number: 0123U102436, applied, implementation period: 2023–2027, head – head of the Department of Pediatric Surgery of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Professor V.S. Konoplytskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Коноплицький Віктор Сергійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
mob.: +38 (067) 766-82-38

Внесок автора: аналіз та інтерпретація результатів, розробка методології, остаточне затвердження статті.

Коробко Юрій Євгенійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (063) 436-99-82

Внесок автора: підготовка ілюстративного матеріалу.

Павленко Богдан Леонідович – лікар-інтерн кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: bpavlenko42@gmail.com
mob.: +38 (097) 408-33-62

Внесок автора: опис клінічних випадків, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Фуніков Анатолій Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (097) 772-32-15

Внесок автора: опис клінічних випадків, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;
e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
mob.: +38 (067) 766-82-38

Author's contribution: analysis and interpretation of results, development of methodology, final approval of the article.

Korobko Yuriy Yevheniiiovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (063) 436-99-82

Author's contribution: preparation of illustrative material.

Pavlenko Bohdan Leonidovych – Intern at the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;
email: bpavlenko42@gmail.com
mob.: +38 (097) 408-33-62

Author's contribution: description of clinical cases, study concept and design, data collection, data analysis and interpretation.

Funikov Anatolii Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;
e-mail: lundqist747@gmail.com
mob.: +38 (097) 772-32-15

Author's contribution: description of clinical cases, study concept and design, data collection, data analysis and interpretation.

Руденко Геннадій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

e-mail: grudenko81@gmail.com
mob.: +38 (067) 778-47-41

Внесок автора: підготовка ілюстративного матеріалу.

Коробко Олена Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

e-mail: korobkoolena@gmail.com
mob.: +38 (063) 587-22-41

Внесок автора: формування висновків.

Клименко Сергій Васильович – лікар-хірург дитячий хірургічного відділення № 1 Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради, вул. Хмельницьке шосе, буд. 108, м. Вінниця, Україна, 21029;

e-mail: klimenkosergey1999@gmail.com
mob.: +38 (067) 551-19-62

Внесок автора: формування висновків.

Rudenko Hennadii Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric № 2 of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: grudenko81@gmail.com
mob.: +38 (067) 778-47-41

Author's contribution: preparation of illustrative material.

Korobko Olena Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 2 of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: korobkoolena@gmail.com
mob.: +38 (063) 587-22-41

Author's contribution: forming conclusions.

Klymenko Serhii Vasylovych – Pediatric surgeon of the Surgical Department № 1 of the Communal non-commercial enterprise «Vinnytsya Regional Pediatric Clinical Hospital» of the Vinnytsya Regional Council; 108 Khmelnytskyi Hwy., Vinnytsya, Ukraine, 21029;

e-mail: klimenkosergey1999@gmail.com
mob.: +38 (067) 551-19-62

Author's contribution: forming conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
26.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>
УДК: 616.155.13:577.352



Вплив патологічних факторів на структуру і функцію мембран еритроцитів: від молекулярного рівня до клінічних наслідків

Лядов Д.А.,  <https://orcid.org/0009-0001-1040-9737>, e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

The impact of pathological factors on the structure and function of erythrocyte membranes: from the molecular level to clinical consequences

Liadov D.A.,  <https://orcid.org/0009-0001-1040-9737>, e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

еритроцити, в'язкопружні властивості мембрани, деформованість еритроцитів, біофізика мембран еритроцитів, ліпідний склад, плинність мембрани, кріоконсервування.

Для кореспонденції:

Лядов Данііл Артемович
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра молекулярної і медичної біофізики;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

© Лядов Д. А., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Еритроцити відіграють ключову роль у транспортуванні кисню та вуглекислого газу, підтримуючи гомеостаз тканин. Зміни у структурі та функціях мембран еритроцитів під впливом патологічних факторів призводять до порушення деформабельності клітин, зниження їх здатності проходити через мікросудини та розвитку мікроциркуляторної недостатності. Особливе значення мають процеси оксидативного стресу, пероксидного окиснення ліпідів, зміни ліпідного складу та механічних властивостей мембрани, які прямо впливають на ефективність транспорту кисню, розвиток хронічної гіпоксії та прогресування системних захворювань, включно з кардіометаболічною, нейродегенеративною патологією та ускладненнями при інфекційних процесах, зокрема COVID-19.

Мета роботи – охарактеризувати вплив патологічних факторів на деформованість, жорсткість і ліпідний склад мембран еритроцитів, а також визначити їх зв'язок із порушенням транспорту кисню, мікроциркуляції та прогресуванням захворювань.

Матеріали та методи. Проведено систематичний пошук наукових публікацій у базах даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, Google Scholar. Використовувались ключові слова: erythrocyte deformability, lipid peroxidation, oxidative stress, red blood cell membrane biophysics, shear stress, microcirculation, hypoxia, metabolic syndrome. Включали публікації, що відповідали сучасним принципам доказової медицини, містили експериментальні дані, використовували методи електронної мікроскопії, атомно-силової мікроскопії, флуоресцентної спектроскопії, біофізичного моделювання. Оцінювались зміни деформованості еритроцитів, ліпідного складу мембрани, вплив оксидативного стресу та наслідки для мікроциркуляції та системної гемодинаміки.

Результати. Патологічні фактори, зокрема оксидативний стрес, порушення ліпідного обміну, механічне навантаження та вплив інфекційних агентів, спричиняють зниження деформабельності еритроцитів, підвищення жорсткості мембрани, зміни у ліпідному складі з дисбалансом між насиченими та ненасиченими жирними кислотами, накопиченням продуктів пероксидного окиснення. Зменшення деформабельності клітин призводить до порушення мікроциркуляції, підвищення в'язкості крові, розвитку гіпоксії та ішемічного ушкодження тканин. Особливо виражені зміни виявлені у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, діабетом, нейродегенеративними процесами, ожирінням та при інфекційних захворюваннях (SARS-CoV-2). Моделювання поведінки еритроцитів під час проходження через вузькі капіляри підтверджує важливу роль співвідношення площі поверхні до об'єму клітин для їх здатності до деформації. Зниження гнучкості клітин пов'язане з порушенням функціонування механочутливих іонних каналів, активацією еритроцитозу, вивільненням мікрочастинок та порушенням гомеостазу. Крім того, вплив фізичних навантажень, кріоконсервування та вікові зміни суттєво впливають на стан еритроцитарної мембрани, що має значення для клінічної практики та трансфузійної медицини.

Висновки. Патологічні зміни структури та функції мембран еритроцитів є критично важливими для розвитку мікроциркуляторних порушень, хронічної гіпоксії та прогресування системних захворювань. Вивчення механобіологічних властивостей еритроцитів відкриває перспективи для розробки нових методів діагностики, моніторингу та терапії, спрямованих на збереження функціонального стану клітин крові, запобігання ускладненням і покращення якості життя пацієнтів.

Для цитування:

Лядов Д.А. Вплив патологічних факторів на структуру і функцію мембран еритроцитів: від молекулярного рівня до клінічних наслідків. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 438–468. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>

Keywords:

erythrocyte, viscoelastic properties of the membrane, erythrocyte deformability, biophysics of erythrocyte membranes, lipid composition, membrane fluidity, cryopreservation.

For correspondence:

Liadov Daniil Artemovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Molecular and
Medical Biophysics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: daniil.liadov.work@gmail.com

© Liadov D.A., 2025

ABSTRACT

Background. Red blood cells play a key role in gas transport and tissue oxygenation. Pathological alterations in the structure and function of erythrocyte membranes lead to impaired deformability, reduced ability to traverse microvessels, and microcirculatory failure. Oxidative stress, lipid peroxidation, and changes in membrane lipid composition significantly affect oxygen delivery, contribute to chronic hypoxia, and exacerbate systemic diseases, including cardiovascular, neurodegenerative disorders, and complications of infectious diseases, notably COVID-19.

Purpose – to characterize the effects of pathological factors on erythrocyte membrane deformability, stiffness, and lipid composition, and to determine their relationship with oxygen transport, microcirculation, and disease progression.

Materials and Methods. A systematic review of scientific literature was conducted using PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, Google Scholar. Search terms included: erythrocyte deformability, lipid peroxidation, oxidative stress, red blood cell membrane biophysics, shear stress, microcirculation, hypoxia, metabolic syndrome. Studies were selected based on experimental data, modern research methods (electron microscopy, atomic force microscopy, fluorescence spectroscopy, biophysical modeling), and relevance to the topic.

Results. Pathological factors such as oxidative stress, lipid metabolism disorders, mechanical stress, and infections lead to reduced erythrocyte deformability, increased membrane stiffness, alterations in lipid composition with an imbalance between saturated and unsaturated fatty acids, and accumulation of lipid peroxidation products. Impaired deformability compromises microcirculation, increases blood viscosity, promotes hypoxia, and exacerbates tissue ischemia. The most pronounced changes are observed in patients with cardiovascular diseases, diabetes, neurodegeneration, obesity, and infectious diseases (SARS-CoV-2). Modeling erythrocyte behavior in narrow capillaries highlights the critical importance of surface area-to-volume ratio for cell deformability. Reduced flexibility is associated with dysregulated mechanosensitive ion channels, eryptosis activation, microparticle release, and homeostasis disruption. Physical exertion, aging, and cryopreservation also significantly affect membrane properties, underscoring their relevance to clinical practice and transfusion medicine.

Conclusions. Pathological changes in erythrocyte membranes are critical in microcirculatory dysfunction, chronic hypoxia, and systemic disease progression. Understanding the mechanobiology of erythrocytes offers opportunities for early diagnosis, monitoring, and therapy development aimed at preserving red cell function, preventing complications, and improving patient outcomes.

For citation:

Liadov DA. The impact of pathological factors on the structure and function of erythrocyte membranes: from the molecular level to clinical consequences. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(3(54)):438–468. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>

ВСТУП

Еритроцити (red blood cells – RBC) складають переважну більшість (>98%) усіх клітин крові та забезпечують близько 40% її об'єму. Ці ануклеарні клітини є основними учасниками транспорту газів, зокрема переносять кисень (O_2) від легень до тканин та виводять вуглекислий газ (CO_2), що утворюється внаслідок клітинного метаболізму. Згідно з сучасними даними, кількість RBC та рівень гемоглобіну (Hb) у людей похилого віку, як правило, знижуються [1, 2]. Ці вікові зміни призводять до порушення оксигенації тканин і можуть сприяти розвитку хронічної гіпоксії, що має важливе клінічне значення, особливо за наявності супутніх захворювань серцево-судинної та дихальної системи. Зменшення концентрації Hb негативно впливає на ефективність транспорту O_2 , а дефіцит кисню

INTRODUCTION

Erythrocytes (red blood cells – RBCs) make up the vast majority (>98%) of all blood cells and account for approximately 40% of its volume. These anucleate cells are the primary agents of gas transport, delivering oxygen (O_2) from the lungs to the tissues and removing carbon dioxide (CO_2) generated by cellular metabolism. According to current data, the number of RBCs and the level of hemoglobin (Hb) in elderly individuals typically decrease [1, 2]. These age-related changes impair tissue oxygenation and may contribute to the development of chronic hypoxia, which has significant clinical implications, particularly in the presence of comorbid cardiovascular and respiratory diseases. A reduction in Hb concentration negatively affects the efficiency of O_2 transport, and oxygen deficiency in tissues can trigger a cascade of

в тканинах може стимулювати каскад патологічних реакцій, включно з посиленням оксидативного стресу та запалення.

Для забезпечення ефективного газообміну RBC мають високу здатність до деформації, що дозволяє їм проходити через мікрокапіляри діаметром 2–5 мкм, хоча середній діаметр RBC становить 6–8 мкм, а товщина – близько 2 мкм. Така унікальна властивість RBC зумовлена складною структурою їх мембрани, яка включає ліпідний бішар та цитоскелет із ключовими білками: спектрином, актином, анкірином та білковими комплексами, що забезпечують еластичність і механічну стабільність клітини [3, 4]. Деформованість RBC є критичним параметром, що визначає мікрор'язкість крові, її реологічні властивості та ефективність кровотоку, особливо в мікроциркуляторному руслі [5]. Ця властивість має важливе значення для підтримання нормальної доставки O_2 до тканин та для запобігання розвитку мікроциркуляторних порушень. Зниження деформованості RBC може призвести до підвищення в'язкості крові, порушення мікроциркуляції, ішемічного ушкодження тканин та активації запального каскаду.

Сучасні дослідження доводять, що деформованість RBC знижується з віком, що пов'язано з накопиченням оксидативних пошкоджень, змінами ліпідного складу мембрани, порушенням функції транспортних білків та підвищенням жорсткості клітинної оболонки. Ці зміни також характерні для різних патологічних станів, зокрема цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, хронічної ниркової недостатності, інфекційних та запальних захворювань. Порушення деформованості RBC чинить значний вплив на системну гемодинаміку, сприяючи розвитку мікроциркуляторної недостатності та гіпоксичних станів [1].

Тривалість життя зрілого RBC становить 100–120 днів, протягом яких клітини зазнають багаторазових циклів деформації під впливом фізіологічних механічних навантажень, особливо в умовах високих градієнтів зсувного напруження в мікросудинному руслі. З віком або внаслідок кумулятивного ушкодження старі RBC демонструють зниження деформованості, підвищення щільності та зміну електрофізичних властивостей мембрани [7]. Такі клітини, що втратили оптимальні біофізичні характеристики, затримуються у селезінці – головному органі ретикулоендотеліальної системи, де вони розпізнаються та піддаються фагоцитозу макрофагами [8]. Цей процес є ключовим механізмом видалення дисфункціональних RBC і підтримання гомеостазу крові.

Що стосується деформованості RBC, важливо відзначити, що при впливі суперфізіологічної напруги зсуву, тобто такої, що перевищує нормальні фізіологічні значення, відбувається накопичення структурних ушкоджень клітинної мембрани. Це призводить до зниження еластичності RBC, порушення їх здатності до деформації та підвищення щільності, що зрештою підвищує ризик гемолізу [9].

Оскільки RBC постійно експонуються високим концентраціям O_2 , ненасичені жирні кислоти ліпідного шару піддаються окиснювальній модифікації під дією активних форм кисню (АФК), що призводить до утворення первинних продуктів ліпідного пероксидаційного ушкодження, зокрема ліпідних пероксидів, а також

pathological responses, including increased oxidative stress and inflammation.

To ensure efficient gas exchange, RBCs possess a high degree of deformability, allowing them to pass through microcapillaries 2–5 μm in diameter, despite their average diameter being 6–8 μm and thickness about 2 μm . This unique property is attributed to the complex structure of the RBC membrane, which includes a lipid bilayer and a cytoskeleton composed of key proteins such as spectrin, actin, ankyrin, and protein complexes that provide cell elasticity and mechanical stability [3, 4]. RBC deformability is a critical parameter that determines blood microviscosity, rheological properties, and flow efficiency, particularly within the microcirculatory system [5]. This characteristic is essential for maintaining normal O_2 delivery to tissues and for preventing microcirculatory disturbances. A decline in RBC deformability can lead to increased blood viscosity, impaired microcirculation, ischemic tissue damage, and activation of inflammatory cascades.

Recent studies demonstrate that RBC deformability decreases with age due to accumulated oxidative damage, alterations in membrane lipid composition, dysfunction of transport proteins, and increased rigidity of the cell membrane. These changes are also typical of various pathological conditions, including diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic kidney disease, and infectious and inflammatory disorders. Impaired RBC deformability significantly affects systemic hemodynamics, contributing to the development of microcirculatory insufficiency and hypoxic conditions [1].

The lifespan of a mature RBC is 100–120 days, during which the cells undergo repeated deformation cycles due to physiological mechanical loads, especially in areas of high shear stress in the microvasculature. With aging or cumulative damage, older RBCs exhibit reduced deformability, increased density, and altered membrane electrophysiological properties [7]. Such cells, having lost optimal biophysical characteristics, are retained in the spleen – the primary organ of the reticuloendothelial system – where they are recognized and phagocytosed by macrophages [8]. This process is a key mechanism for removing dysfunctional RBCs and maintaining blood homeostasis.

Regarding RBC deformability, it is important to note that exposure to supraphysiological shear stress – i.e., stress levels exceeding normal physiological thresholds – leads to the accumulation of structural damage in the cell membrane. This results in reduced RBC elasticity, impaired deformability, and increased density, ultimately raising the risk of hemolysis [9].

Because RBCs are constantly exposed to high concentrations of O_2 , the unsaturated fatty acids in the lipid layer undergo oxidative modification by reactive oxygen species (ROS), leading to the formation of primary lipid peroxidation products, such as lipid hydroperoxides, and secondary products like malondialdehyde, a key marker of oxidative stress. Moreover, during the autooxidation of Hb – a natural part of the RBC life cycle – ROS such as hydrogen peroxide (H_2O_2) and superoxide anion (O_2^-) are generated. These molecules directly damage membrane proteins and lipids. For instance, H_2O_2 induces the formation of covalent complexes between spectrin and Hb, resulting in increased RBC membrane stiffness and

вторинних продуктів, таких як малоновий діальдегід – один із ключових маркерів окиснювального стресу. Крім того, у процесі автоокиснення Hb, що є невід'ємною частиною життєвого циклу RBC, утворюються АФК, зокрема пероксид водню (H_2O_2) та супероксидний аніон (O_2^-). Ці молекули чинять прямий ушкоджувальний вплив на білкові та ліпідні компоненти мембрани. Наприклад, H_2O_2 індукує утворення ковалентних комплексів між білками спектрином та Hb, що призводить до підвищення жорсткості мембрани RBC і, відповідно, до зниження їх деформованості [7]. Це, у свою чергу, негативно впливає на реологічні властивості крові та сприяє розвитку мікроциркуляторної недостатності.

Накопичені дані сучасних досліджень дозволяють припустити, що оцінка механобіологічних властивостей RBC, зокрема їх деформованості, може мати перспективне значення для ранньої діагностики, а також для розробки нових методів терапевтичного моніторингу низки захворювань [4, 6].

Мета роботи – охарактеризувати вплив патологічних факторів на деформованість, жорсткість і ліпідний склад мембран еритроцитів, а також визначити їх зв'язок із порушенням транспорту кисню, мікроциркуляції та прогресуванням захворювань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про біофізичні властивості мембран еритроцитів RBC, вплив патологічних факторів на їхню деформованість, ліпідний склад, окисно-відновний статус, а також взаємозв'язок цих змін із порушенням мікроциркуляції, гемодинаміки та розвитком захворювань, включаючи серцево-судинну та нейродегенеративну патологію.

На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: *erythrocyte deformability, lipid peroxidation, oxidative stress, red blood cell membrane biophysics, mechanical circulatory support, shear stress, microcirculation, hypoxia, metabolic syndrome*.

На другому етапі вивчались резюме статей, і виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження, зокрема оглядові матеріали без нових експериментальних даних, публікації з відсутністю доступу до повного тексту, а також роботи, що не мали прямого відношення до теми дослідження.

На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей, оцінюючи їх відповідність критеріям включення до списку літератури, актуальність досліджень, рівень доказовості та якість методології.

Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були:

- висвітлення сучасних відомостей щодо структури та функції мембран RBC у нормі та при патології, включаючи дані про зміну деформованості, плинності, ліпідного складу, впливу механічного та окиснювального стресу;

consequently reduced deformability [7]. This negatively impacts the rheological properties of blood and contributes to the development of microcirculatory insufficiency.

Accumulating data from modern research suggest that assessing the mechanobiological properties of RBCs – particularly their deformability – may hold promise for early diagnosis and for developing new therapeutic monitoring strategies for a range of diseases [4, 6].

Objective – To characterize the impact of pathological factors on erythrocyte membrane deformability, rigidity, and lipid composition, and to determine their relationship with impaired oxygen transport, microcirculation, and disease progression.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The selection of publications was conducted using the following databases: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). These sources provided information on the biophysical properties of red blood cell (RBC) membranes, the impact of pathological factors on their deformability, lipid composition, redox status, and the relationship of these changes with microcirculatory and hemodynamic disturbances, as well as the development of diseases, including cardiovascular and neurodegenerative disorders.

In the first stage, a literature search was conducted using the following keywords: *erythrocyte deformability, lipid peroxidation, oxidative stress, red blood cell membrane biophysics, mechanical circulatory support, shear stress, microcirculation, hypoxia, metabolic syndrome*.

In the second stage, article abstracts were reviewed, and publications that did not meet the study criteria were excluded. These included review articles without new experimental data, publications without access to full-text versions, and studies not directly related to the research topic.

In the third stage, the full texts of the selected articles were analyzed to assess their compliance with the inclusion criteria, the relevance of the research, the level of evidence, and the quality of the methodology.

The inclusion criteria for publications selected for content analysis were as follows:

- Coverage of up-to-date information on the structure and function of RBC membranes under normal and pathological conditions, including data on changes in deformability, fluidity, lipid composition, and the effects of mechanical and oxidative stress;

- відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини, підтверджена використанням сучасних методів дослідження, таких як атомно-силова мікроскопія, флуоресцентна спектроскопія, методи електронної мікроскопії, аналіз ліпідного складу, визначення окисного статусу, біофізичне моделювання;
- відкритий доступ до повнотекстової статті, що дозволяє ретельний аналіз отриманих результатів та їх критичну оцінку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

1. Механічна жорсткість, плинність і деформованість мембран

Дископодібна форма еритроцитів людини є результатом складної адаптації, що забезпечує оптимальне співвідношення площі поверхні клітини до її об'єму. Ця особливість має надзвичайно важливе фізіологічне значення, оскільки дозволяє клітинам ефективно виконувати свої функції в системі мікроциркуляції, зокрема забезпечувати газообмін у тканинах. Дископодібна форма з двоввігнутими поверхнями дозволяє еритроцитам зберігати клітинний об'єм, який приблизно на 40–45% менший за об'єм сфери з такою ж площею поверхні. Згідно з сучасними даними, об'єм еритроцитів людини стабільно підтримується в межах 55–60% від максимально можливого об'єму сфери, еквівалентної за площею поверхні клітинної мембрани [11]. Такий надлишок площі поверхні щодо об'єму дозволяє еритроциту зазнавати значних деформацій під час проходження через вузькі капіляри, діаметр яких часто менший за поперечник самої клітини. Зменшення цього співвідношення призводить до патологічних змін форми еритроцита: при збільшенні об'єму в 1,7–1,8 разу еритроцит набуває сферичної форми, втрачає свою двоввігнутість і, як наслідок, втрачає здатність до проходження крізь вузькі судини [5, 11, 12]. Це призводить до порушення мікроциркуляції, зменшення тканинної перфузії та може бути однією з причин розвитку ішемічних станів.

Дослідження морфометричних параметрів еритроцитів, проведені на зразках крові, взятих у здорових донорів, виявили цікаву закономірність: між об'ємом та площею поверхні еритроцитів існує статистично достовірна лінійна залежність [15]. Цей висновок був отриманий на основі систематичного аналізу великої кількості клітин, що дозволило припустити існування певного геометричного принципу, який визначає взаємозв'язок між цими параметрами. Зокрема, для пояснення цієї лінійності було висунуто гіпотезу, що форму еритроцита можна наближено розглядати як оптимізовану для проходження через умовну нескінченно довгу трубку з мінімальним постійним діаметром – ідеалізовану модель капіляра, характерну для мікроциркуляторного русла [8, 15]. У цьому контексті пропонується розглядати форму еритроцита як подовжену, подібну до сигари, що забезпечує мінімальний опір руху та дозволяє клітині протискуватися через вузькі капіляри без втрати структурної цілісності.

Цей підхід ґрунтується на припущенні, що для забезпечення ефективного транспорту кисню та вуглекислого газу через мікроциркуляторну мережу еритроцит повинен мати оптимальне співвідношення

Compliance with the core principles of evidence-based medicine, confirmed by the use of modern research techniques such as atomic force microscopy, fluorescence spectroscopy, electron microscopy, lipid composition analysis, redox status determination, and biophysical modeling;

Open access to the full-text article, enabling detailed analysis of the obtained results and their critical evaluation.

RESULTS AND DISCUSSION

1. Mechanical stiffness, fluidity, and deformability of membranes

The discoid shape of human erythrocytes is the result of a complex adaptation that ensures an optimal surface area-to-volume ratio. This feature holds critical physiological significance, as it enables red blood cells (RBCs) to efficiently perform their functions within the microcirculatory system, particularly in facilitating gas exchange in tissues. The biconcave disc shape allows erythrocytes to maintain a cellular volume that is approximately 40–45% less than the volume of a sphere with the same surface area. According to current data, the volume of human RBCs is consistently maintained at 55–60% of the maximum possible volume of a sphere with an equivalent membrane surface area [11]. This surplus surface area relative to volume enables erythrocytes to undergo considerable deformation as they pass through narrow capillaries, whose diameters often fall below that of the cells themselves. A decrease in this ratio leads to pathological alterations in erythrocyte shape: when the volume increases by 1.7–1.8 times, the erythrocyte assumes a spherical shape, loses its biconcavity, and consequently loses the ability to pass through narrow vessels [5, 11, 12]. This disrupts microcirculation, reduces tissue perfusion, and may contribute to the development of ischemic conditions.

Morphometric studies of erythrocytes performed on blood samples from healthy donors revealed a notable pattern: there is a statistically significant linear relationship between the volume and surface area of erythrocytes [15]. This conclusion was derived from a systematic analysis of a large number of cells, suggesting the existence of a specific geometric principle governing the relationship between these parameters. In particular, it has been hypothesized that the shape of the erythrocyte can be approximated as one optimized for passage through an idealized, infinitely long cylindrical tube of minimal constant diameter – representing a simplified model of capillaries in the microcirculatory network [8, 15]. In this context, the erythrocyte shape is conceptualized as elongated and cigar-like, minimizing resistance to movement and enabling the cell to squeeze through narrow capillaries without losing structural integrity.

This approach is based on the premise that effective oxygen and carbon dioxide transport through the microcirculatory network requires the erythrocyte to possess an optimal surface area-to-volume ratio that permits easy deformation under the hydrodynamic forces of blood flow. The «cigar-like» shape, which results from mathematical optimization, implies that surface area and volume are not independent but interdependent

площі поверхні до об'єму, що дозволяє йому легко деформуватися під впливом гідродинамічних сил кровотоку. Форма «сигари», яка є результатом математичної оптимізації, передбачає, що площа поверхні та об'єм еритроцита є не незалежними, а взаємозалежними параметрами, пов'язаними єдиним геометричним законом. Згідно з цією теорією, будь-яке суттєве відхилення від цього оптимального співвідношення призводить до втрати здатності клітини проходити через капіляри та, відповідно, до порушення мікроциркуляції.

Експериментальні дані підтверджують цю модель: згідно з результатами морфометричних досліджень, проведених на здорових еритроцитах, мінімальний діаметр капіляра, через який можуть пройти 95% клітин, становить близько 3,7 мкм [8, 15]. Ця величина відповідає середньому значенню діаметра більшості капілярів мікроциркуляторного русла, що підкреслює важливість адаптації морфологічних властивостей еритроцита до умов, що диктуються гемодинамікою. Водночас варто зазначити, що у фізіологічних умовах мікросудини мають складну морфологію, і капіляри часто мають діаметр навіть менший за розміри еритроцита у спокої, що додатково підкреслює необхідність високої деформативності цих клітин для ефективного виконання ними функції транспорту газів.

Таким чином, встановлений взаємозв'язок між площею поверхні та об'ємом еритроцита не є випадковим або другорядним явищем, а відображає фундаментальні біофізичні принципи функціонування еритроцитів у кровотоці. Це співвідношення визначає їхню морфологічну пластичність та здатність до деформації, що, у свою чергу, є критично важливими для підтримки адекватної мікроциркуляції та запобігання розвитку гіпоксичних станів у тканинах. Подальші дослідження в цьому напрямку є необхідними для поглиблення розуміння механізмів, що регулюють морфофункціональні властивості еритроцитів у нормі та при патологічних станах, зокрема у пацієнтів з анеміями, серцево-судинними захворюваннями та іншими системними порушеннями, що впливають на реологічні властивості крові.

Селезінка є ключовим органом ретикулоендотеліальної системи та виконує роль головного фільтра для еритроцитів в організмі людини. Вона відіграє важливу роль у контролі якості циркулюючих клітин крові, здійснюючи видалення пошкоджених, старіючих або дефектних еритроцитів, а також клітин, що втратили здатність до деформації. Це пов'язано з особливостями анатомічної будови та мікроструктури селезінки. Зокрема, саме в селезінці розташовані найнезначніші за розмірами отвори, через які повинні проходити еритроцити під час фільтрації. Ці структурні вузли створюють складні гемодинамічні умови, які моделюють екстремальні ситуації для клітин крові, вимагаючи від них максимальної деформативності для збереження цілісності під час проходження [16].

Паренхіма селезінки має складну організацію і складається з двох основних компонентів: білої пульпи та червоної пульпи. Біла пульпа представлена лімфоїдними структурами – переважно Т- та В-лімфоцитами, які організовані у вигляді періартеріальних лімфоїдних оболонок та лімфатичних вузликів (фолікулів). Ця частина селезінки відповідає за імунологічний захист, бере участь у реакціях гуморального

parameters, governed by a unified geometric law. According to this theory, any significant deviation from the optimal ratio leads to the loss of the cell's ability to pass through capillaries and thus impairs microcirculation.

Experimental data support this model: morphometric studies of healthy erythrocytes show that the minimum capillary diameter through which 95% of RBCs can pass is approximately 3.7 μm [8, 15]. This value aligns with the average diameter of most capillaries in the microcirculatory bed, emphasizing the importance of erythrocyte morphological adaptation to the conditions dictated by hemodynamics. It is also important to note that, under physiological conditions, microvessels exhibit complex morphology, and capillaries often have diameters smaller than the resting dimensions of erythrocytes, further underscoring the necessity for high deformability in these cells to efficiently perform gas transport functions.

Thus, the established relationship between surface area and erythrocyte volume is neither incidental nor secondary, but rather reflects fundamental biophysical principles underlying erythrocyte function in the bloodstream. This ratio determines their morphological plasticity and deformability, which are critical for maintaining adequate microcirculation and preventing the development of hypoxic states in tissues. Further research in this area is essential to deepen our understanding of the mechanisms regulating the morphofunctional properties of erythrocytes under normal and pathological conditions, particularly in patients with anemia, cardiovascular diseases, and other systemic disorders that affect the rheological properties of blood.

The spleen is a key organ of the reticuloendothelial system and serves as the primary filter for erythrocytes in the human body. It plays a critical role in the quality control of circulating blood cells by removing damaged, aging, or defective erythrocytes, as well as those that have lost their deformability. This function is closely related to the spleen's unique anatomical structure and microarchitecture. Specifically, the spleen contains the smallest pores through which erythrocytes must pass during filtration. These structural bottlenecks create complex hemodynamic conditions that simulate extreme environments for blood cells, requiring maximum deformability to preserve cellular integrity during transit [16].

The parenchyma of the spleen has a complex organization and consists of two main components: the white pulp and the red pulp. The white pulp comprises lymphoid structures – primarily T and B lymphocytes – organized into periarteriolar lymphoid sheaths and lymphatic follicles. This portion of the spleen is responsible for immunological defense, participating in both humoral and cellular immune responses and antibody production. In contrast, the red pulp makes up approximately 75% of the spleen's volume and serves as the primary structure responsible for the mechanical filtration of blood cells. The red pulp is formed by a complex network of splenic cords–reticular connective tissue permeated by macrophages, monocytes, and other reticuloendothelial cells. These cords are located between splenic sinusoids–specialized blood vessels with porous walls that create narrow gaps through which erythrocytes must pass.

The splenic sinusoids form a unique microcirculatory environment, where blood from open-ended arterioles

та клітинного імунітету, а також у продукції антитіл. Натомість червона пульпа складає близько 75% об'єму селезінки та є основною структурою, відповідальною за механічну фільтрацію клітин крові. Червона пульпа утворена складною сіткою селезінкових тяжів – ретикулярною сполучною тканиною, пронизаною макрофагами, моноцитами та іншими клітинами ретикулоендотеліальної системи. Ці тяжі розташовані між селезінковими синусоїдами – спеціалізованими кровеносними судинами, які мають пористу структуру стінок, що дозволяє формувати вузькі отвори для проходження еритроцитів.

Селезінкові синусоїди утворюють унікальний мікроциркуляторний простір, де кров із відкритих артерій потрапляє у міжклітинний простір червоної пульпи, перш ніж знову увійти в замкнуту систему венозних синусів. Приблизно 10% крові, що надходить у селезінку, спрямовується саме у відкриту циркуляцію, що є особливістю мікроциркуляції цього органа [8, 16]. У відкритій системі кровообігу еритроцити змушені залишати судини та проходити крізь міжтканинний простір тяжів червоної пульпи, після чого вони повинні потрапити назад у синусоїди, подолавши вузькі щілиноподібні отвори в стінках синусів. Цей процес створює потужний механізм селекції: лише клітини, здатні до значної деформації, можуть успішно повернутися у венозний кровотік. Натомість еритроцити, що втратили гнучкість, залишаються заблокованими у тяжях, де піддаються фагоцитозу макрофагами та подальшому руйнуванню.

Таким чином, селезінка виконує функцію не лише механічного фільтру, але й своєрідного «тренажера» для еритроцитів, забезпечуючи їхню функціональну перевірку перед поверненням у загальний кровотік. Ця система є особливо важливою для підтримання гомеостазу еритроцитарної маси, оскільки навіть незначне зниження деформативності клітин може призвести до їх затримки та елімінації у селезінці, що має критичне значення для запобігання розвитку гемолітичних анемії, синдрому гіперспленізму та інших патологічних станів. Вивчення механізмів селезінкового фільтрування та ролі відкритої мікроциркуляції залишається актуальним напрямком сучасних досліджень, оскільки дозволяє поглибити розуміння патофізіології захворювань, пов'язаних із порушенням реологічних властивостей крові.

На рис. 1 наведено схематичне зображення граничної геометрії, що використовується для моделювання поведінки RBC у рамках теоретичних підходів до аналізу деформації клітин під час проходження через вузькі мікросудини. Червона суцільна лінія на схемі умовно позначає контур еритроцита, що знаходиться у безпосередньому контакті з поверхнями ендотеліальних клітин, які вистилають внутрішню поверхню капілярів. Особливу увагу приділено точці дотику p , де поверхня RBC є дотичною до поверхні ендотелію, утворюючи критичну контактну зону, в якій реалізуються максимальні сили опору та відбувається найбільша деформація клітини. Ця точка моделює ключовий момент взаємодії між клітинною мембраною RBC та елементами мікрооточення в судинному руслі, що є особливо важливим для розуміння механізмів проходження клітин через мікросудини малого діаметра [8].

Праворуч на схемі представлено поперечний переріз AA, який ілюструє геометричні особливості щілини

flows into the interstitial space of the red pulp before re-entering the closed venous sinus system. Approximately 10% of the blood entering the spleen passes through this open circulation, which is a distinctive feature of the organ's microvasculature [8, 16]. In the open circulatory pathway, erythrocytes are forced to exit the vessels and travel through the interstitial space of the red pulp cords before they can re-enter the sinusoids by squeezing through narrow, slit-like gaps in the sinus walls. This creates a powerful selective mechanism: only cells with sufficient deformability can successfully return to the venous bloodstream. In contrast, erythrocytes that have lost their flexibility become trapped within the cords, where they undergo phagocytosis by macrophages and are subsequently degraded.

Thus, the spleen functions not only as a mechanical filter but also as a kind of "training ground" for erythrocytes, providing a functional quality check before their return to systemic circulation. This system is especially important for maintaining erythrocyte mass homeostasis, as even a slight reduction in cell deformability can lead to their retention and elimination in the spleen. This has critical significance for preventing the development of hemolytic anemia, hypersplenism syndrome, and other pathological conditions. The study of splenic filtration mechanisms and the role of open microcirculation remains a relevant area of modern research, as it offers deeper insights into the pathophysiology of diseases related to impaired rheological properties of blood.

Figure 1 shows a schematic representation of the boundary geometry used to model RBC behavior within theoretical frameworks analyzing cell deformation during transit through narrow microvessels. The solid red line schematically outlines the erythrocyte, shown in direct contact with the surfaces of endothelial cells lining the capillary walls. Particular attention is given to the contact point p , where the RBC surface is tangent to the endothelial surfaces, forming a critical contact zone where maximum resistance forces arise and the greatest cellular deformation occurs. This point represents a key moment of interaction between the RBC membrane and the surrounding microenvironment within the vascular system, which is especially important for understanding how cells traverse microvessels of small diameters [8].

On the right side of the schematic is a cross-sectional view (section AA) that illustrates the geometric characteristics of the gap between endothelial cells. In this image, a solid circle schematically represents the cross-section of the slit through which the RBC passes. To simplify mathematical calculations and facilitate the modeling of actual deformation processes, the naturally irregular, rectangular shape of the slit—with variable dimensions—has been approximated by a circular opening of equivalent cross-sectional area. This approach is based on the assumption that, with equal cross-sectional area, the essential mechanical characteristics of cell passage remain consistent. Therefore, analyzing a model with a circular slit allows for approximate results that can be extrapolated to real biophysical systems.

This approximation significantly simplifies the mathematical description of the complex geometry of the microvascular space while preserving the key parameters of cell-environment interactions. In modern

між ендотеліальними клітинами. У цьому зображенні суцільне коло умовно представляє поперечний переріз щілини, через яку проходить RBC. Для спрощення математичних розрахунків та моделювання реальних процесів деформації клітини, вихідна складна форма щілини, яка у природі зазвичай є неправильної прямокутної форми з варіативними розмірами, була апроксимована круглою щілиною з еквівалентною площею поперечного перерізу. Такий підхід ґрунтується на припущенні, що при однаковій площі поперечного перерізу основні механічні властивості проходження клітини через щілину залишаються незмінними, а отже, аналіз моделі з круглою щілиною дозволяє отримати наближені результати, які можна екстраполювати на реальні біофізичні системи.

Ця апроксимація дозволяє значно спростити математичний опис складної геометрії мікросудинного простору, зберігаючи при цьому основні параметри взаємодії між клітиною та середовищем. У сучасних дослідженнях моделювання таких систем є важливим інструментом для аналізу динаміки деформації RBC під час проходження через вузькі капіляри та щілини в селезінкових синусах. Зокрема, результати чисельного моделювання дозволяють уточнювати критичні геометричні параметри, які визначають прохідність еритроцитів у нормі та при патологічних змінах їх деформаційних властивостей, наприклад, при серпоподібноклітинній анемії або сфероцитозі [8].

Таким чином, застосування математичних моделей із використанням ідеалізованих форм, таких як апроксимація реальної прямокутної щілини круглою, є виправданим з огляду на складність реальної геометрії мікросудинного русла та дозволяє отримувати коректні теоретичні оцінки впливу морфометричних параметрів клітини на її здатність проходити через вузькі судини та селезінкові отвори. Це, у свою чергу, відкриває можливості для подальшого розвитку біомеханічних моделей кровообігу та оптимізації підходів до діагностики й терапії порушень мікроциркуляції у клінічній практиці.

studies, modeling such systems is a crucial tool for analyzing the dynamics of RBC deformation as they pass through narrow capillaries and slits in the splenic sinuses. Specifically, the results of numerical simulations help refine critical geometric parameters that determine erythrocyte passability under normal conditions and in pathological cases where their deformability is altered, such as in sickle cell anemia or spherocytosis [8].

Therefore, the use of mathematical models employing idealized shapes – such as the approximation of a real rectangular slit with a circular one – is justified given the complexity of real microvascular geometry. It allows for valid theoretical estimations of how morphometric parameters influence a cell's ability to pass through narrow vessels and splenic pores. This, in turn, opens opportunities for the further development of biomechanical models of circulation and for optimizing diagnostic and therapeutic approaches to microcirculatory disorders in clinical practice.

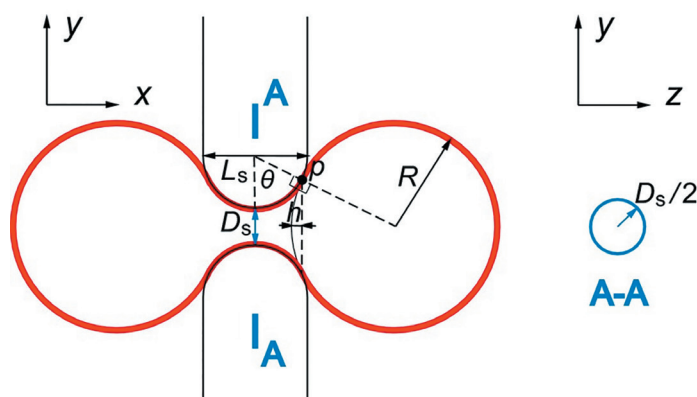


Рис. 1. Схематичне зображення RBC [8]
Fig. 1. Schematic representation of RBC [8]

Примітка:

червона суцільна лінія представляє еритроцити (RBC). Площа та об'єм середньої частини обчислюються на основі *теорему Паппуса* про центроїд. Враховуючи радіус отвору щілини D_s та товщину стінки синуса L_s , осесиметрична теорія таким чином забезпечує максимальний об'єм, за якого еритроцит з фіксованою площею поверхні зможе перетнути щілину заданої геометрії.

Note:

the solid red line represents the red blood cells (RBC). The surface area and volume of the central portion are calculated *based on Pappus' centroid theorem*. Taking into account the slit radius D_s and the sinus wall thickness L_s , the axisymmetric theory thus defines the maximum volume at which an erythrocyte with a fixed surface area can traverse a slit of a given geometry.

Нерозтяжність мембрани еритроцита, що є властивістю ліпідного бішару, обмежує можливість компенсувати надмірне збільшення об'єму клітини, тому при перевищенні критичних значень відбувається розрив мембрани та лізис клітини [12]. З іншого боку, надмірне зменшення об'єму еритроцита призводить до значного підвищення внутрішньоцитоплазматичної концентрації гемоглобіну, що збільшує в'язкість цитоплазми та робить клітину менш еластичною. Це обмежує здатність еритроцита деформуватися, що є критично важливим для його проходження через вузькі мікросудини, діаметр яких може досягати 3–4 мкм [11, 12]. Таким чином, як сферичні, так і надмірно ущільнені жорсткі дископодібні клітини неприйнятні для нормального функціонування в кровообігу. Для підтримки ефективного транспорту кисню та вуглекислого газу необхідне збереження оптимального співвідношення площі поверхні до об'єму клітини.

У нормі це співвідношення в еритроцитах здорових донорів підтримується на стабільному рівні, що не перевищує $\pm 5\%$ від середнього значення [5, 8, 13]. Навіть за умови значної варіації клітинного об'єму та площі поверхні окремих еритроцитів (до двократних відмінностей) це співвідношення залишається практично незмінним, що свідчить про наявність потужних механізмів регуляції клітинного об'єму [14]. Таким чином, можна зробити висновок, що еритроцит активно стабілізує свій об'єм, виходячи з площі своєї клітинної мембрани, що є критичним для забезпечення гідродинамічних та реологічних властивостей крові.

Регуляція об'єму еритроцитів безпосередньо залежить від градієнтів осмотичного тиску між внутрішнім середовищем клітини та плазмою крові. Відомо, що мембрана еритроцита характеризується високою проникністю для води, що забезпечує швидке вирівнювання осмотичного тиску при зміні концентрації розчинених речовин у зовнішньому середовищі. Водночас у цитоплазмі еритроцитів накопичуються осмотично активні компоненти (білки, метаболіти), концентрація яких значно перевищує їх вміст у плазмі крові. Різниця в концентраціях непроникних для мембрани речовин між еритроцитом і плазмою становить близько 50 мМ (50 мОсм), що створює градієнт осмотичного тиску на користь припливу води в клітину. Проте клітинна мембрана еритроцита, як і мембрани більшості соматичних клітин тварин, не здатна протистояти значним осмотичним градієнтам: вона розривається при підвищенні тиску понад 2 кПа (~ 1 мОсм). Тому клітини змушені підтримувати осмотичний баланс шляхом активного транспорту іонів, що компенсує вплив непроникних для мембрани компонентів.

Для цього більшість клітин використовують стратегію зниження концентрації Na^+ у цитоплазмі шляхом активного видалення іона натрію за допомогою спеціалізованих транспортерів. Це дозволяє компенсувати пасивний транспорт Na^+ із плазми в клітину та зберігати стабільний об'єм. Для повного вирівнювання осмотичного тиску достатньо знизити концентрацію Na^+ у клітині на 50 мМ порівняно із зовнішнім середовищем. Проте у випадку еритроцитів цей механізм доповнюється ще одним важливим процесом – активним транспортуванням іона K^+ у клітину, що створює два протилежно спрямованих іонних градієнти: Na^+

The incompressibility of the erythrocyte membrane, a property of the lipid bilayer, limits the ability to compensate for excessive increases in cell volume. When critical values are exceeded, membrane rupture and cell lysis occur [12]. On the other hand, excessive reduction in erythrocyte volume leads to a significant increase in intracellular hemoglobin concentration, which raises cytoplasmic viscosity and makes the cell less flexible. This limits the erythrocyte's ability to deform – an essential trait for passing through narrow microvessels, some of which are only 3–4 μm in diameter [11, 12]. Therefore, both spherical and overly dehydrated, rigid disc-shaped cells are incompatible with normal circulatory function. To ensure effective oxygen and carbon dioxide transport, an optimal surface area-to-volume (S/V) ratio must be maintained.

In healthy donors, this ratio is typically maintained within $\pm 5\%$ of the average value [5, 8, 13]. Even with significant variation in individual RBC surface area and volume (up to a twofold difference), the S/V ratio remains nearly constant, indicating robust mechanisms of cell volume regulation [14]. This suggests that erythrocytes actively stabilize their volume in accordance with the available membrane surface area – an essential feature for maintaining the hydrodynamic and rheological properties of blood.

RBC volume regulation directly depends on osmotic pressure gradients between the intracellular environment and blood plasma. The erythrocyte membrane is highly permeable to water, which allows rapid equilibration of osmotic pressure following changes in extracellular solute concentrations. However, erythrocyte cytoplasm contains osmotically active substances (proteins, metabolites) at concentrations much higher than those in plasma. The concentration difference of membrane-impermeable substances between the erythrocyte and plasma is approximately 50 мМ (50 мОсм), creating an osmotic gradient that favors water influx into the cell. Yet, like most animal somatic cells, the erythrocyte membrane cannot withstand substantial osmotic pressure differences; it ruptures at pressures exceeding 2 кПа (~ 1 мОсм). Therefore, cells must maintain osmotic balance through active ion transport to counteract the effect of membrane-impermeable solutes.

Most cells achieve this by reducing intracellular Na^+ concentration through active sodium extrusion using specialized transporters. This compensates for passive Na^+ influx from plasma and helps maintain stable cell volume. To fully balance osmotic pressure, intracellular Na^+ must be lowered by about 50 мМ compared to the extracellular environment. In erythrocytes, however, this mechanism is complemented by another critical process: active K^+ uptake into the cell, creating two oppositely directed ionic gradients – Na^+ is actively extruded, and K^+ is accumulated intracellularly. While this might seem energetically unfavorable, it is in fact essential for maintaining erythrocyte volume and overall functional integrity.

Mathematical modeling of the erythrocyte volume regulation system confirms the importance of the opposing transport of Na^+ and K^+ , which allows the cell to maintain osmotic equilibrium with its environment by preserving the appropriate ion concentrations within the cytoplasm. This mechanism is what ensures the erythrocyte's resistance to osmotic fluctuations that may arise under both physiological and pathological conditions.

активно виводиться, а K^+ – накопичується всередині клітини. Це явище, яке на перший погляд здається енергетично не вигідним, насправді є ключовим для підтримання об'єму еритроцита та його функціонального стану.

Математичне моделювання системи регуляції об'єму еритроцитів підтверджує важливість саме такого протилежного транспорту Na^+ і K^+ , що дозволяє клітині залишатися в осмотичній рівновазі зі своїм середовищем, підтримуючи необхідну концентрацію іонів у цитоплазмі. Саме цей механізм забезпечує стійкість еритроцита до осмотичних змін, які можуть виникати у фізіологічних або патологічних умовах.

Таким чином, об'єм еритроцита є динамічним показником, який чітко залежить від іонного гомеостазу. Підтримання цього гомеостазу забезпечується активною роботою мембранного ферментного комплексу Na/K -АТФази (sodium/potassium-adenosine triphosphatase – Na/K -ATPase), який транспортує K^+ у клітину та виводить Na^+ у співвідношенні 2:3 [11]. Завдяки цьому зменшується загальний вміст одновалентних катіонів у клітині порівняно з плазмою крові, що дозволяє вирівняти осмотичний тиск по обидва боки мембрани. У стаціонарному стані активний транспорт Na^+ та K^+ , що здійснюється Na/K -АТФазою, балансує пасивний витік цих іонів через клітинну мембрану. Це забезпечує стабільність внутрішньоклітинного середовища, необхідну для нормального функціонування еритроцита в системі кровообігу.

2. Ліпідний склад мембран і його роль у біофізиці клітин

Ключовим елементом, що забезпечує таку стабільність і гнучкість RBC, є спеціалізована каркасна білкова система, інтегрована у плазматичну мембрану клітини. Ця система складається з комплексу цитоскелетних білків, серед яких основну роль відіграють спектрин, актин, анкірин, білки комплексу 4.1R, а також аддуцин і дематин. Ці білки утворюють тривимірну мережу, яка підкріплює плазматичну мембрану з її цитоплазматичного боку, підтримуючи її механічну цілісність та сприяючи збереженню характерної дискподібної форми RBC. Ця структура забезпечує високу еластичність мембрани, дозволяючи еритроцитам змінювати свою форму у відповідь на зовнішні механічні навантаження без втрати функціональної здатності та без пошкодження мембранного апарату [17].

Функціонування та стабільність еритроцитарної мембрани значною мірою залежать від її хімічного складу, який включає ліпіди, білки та вуглеводи. Мембрана еритроцитів людини складається приблизно з 49% білків, 43% ліпідів та 8% вуглеводів [18, 19]. Ліпіди формують основу бішару клітинної мембрани, що є ключовим структурним компонентом. Серед них основну частку займають фосфоліпіди, такі як фосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін, сфінгомелін та фосфатидилсерин. Вбудований у цей бішар холестерин, який розташовується між фосфоліпідними молекулами, виконує важливу роль у стабілізації мембрани: він регулює її плинність, модифікує механічні властивості та сприяє підтриманню стабільної організації мембранного середовища.

Thus, the volume of the erythrocyte is a dynamic parameter that is directly dependent on ionic homeostasis. The maintenance of this homeostasis is achieved through the active operation of the membrane enzyme complex Na^+/K^+ -ATPase (sodium/potassium-adenosine triphosphatase – Na^+/K^+ -ATPase), which transports K^+ into the cell and extrudes Na^+ in a 2:3 ratio [11]. As a result, the total intracellular content of monovalent cations is reduced relative to that in blood plasma, allowing osmotic pressure to be balanced across the membrane.

In the steady state, the active transport of Na^+ and K^+ by the Na^+/K^+ -ATPase balances the passive leakage of these ions through the cell membrane. This ensures the stability of the intracellular environment, which is essential for the normal functioning of erythrocytes within the circulatory system.

2. Lipid Composition of Membranes and Its Role in Cell Biophysics

A key element that ensures the stability and flexibility of red blood cells (RBCs) is a specialized cytoskeletal protein network integrated into the plasma membrane of the cell. This system consists of a complex of cytoskeletal proteins, among which spectrin, actin, ankyrin, protein 4.1R complex, as well as adducin and dematin, play a major role. These proteins form a three-dimensional network that reinforces the plasma membrane from the cytoplasmic side, maintaining its mechanical integrity and supporting the characteristic biconcave disc shape of the RBC. This structure provides high membrane elasticity, allowing red blood cells to deform in response to external mechanical stress without loss of function or damage to the membrane apparatus [17].

The function and stability of the erythrocyte membrane largely depend on its chemical composition, which includes lipids, proteins, and carbohydrates. The human erythrocyte membrane is composed of approximately 49% proteins, 43% lipids, and 8% carbohydrates [18, 19]. Lipids form the basis of the bilayer of the cell membrane, which is a key structural component. Among them, phospholipids such as phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, sphingomyelin, and phosphatidylserine make up the majority. Cholesterol, embedded between the phospholipid molecules, plays an important role in stabilizing the membrane: it regulates fluidity, modifies mechanical properties, and helps maintain a stable organization of the membrane environment.

The proteins in the membrane are not evenly distributed – they are either embedded or immersed in the

Білки, що входять до складу мембрани, не розташовані рівномірно – вони вбудовані або занурені у бішар ліпідів, або частково або повністю розташовані на її поверхні. Ці білки здатні вільно переміщатися в площині мембрани, що забезпечує динамічний характер клітинної оболонки. Така мобільність мембранних білків є важливою умовою для збереження пластичних властивостей RBC, дозволяючи клітинам адаптуватися до змінних умов мікрооточення, особливо під час проходження через вузькі мікросудини капілярної мережі. Завдяки здатності білкових компонентів до латеральної дифузії, мембрана RBC може ефективно протидіяти механічним навантаженням, що виникають у кровообігу, запобігаючи її розриву та втраті функціональної цілісності.

Важливо підкреслити, що пластичність мембрани, зумовлена рухом білкових молекул та гнучкістю ліпідного бішару, є основою здатності RBC змінювати свою форму під час проходження через капіляри діаметром 3–4 мкм, що менший за середній діаметр еритроцита у стані спокою (приблизно 7,5 мкм). Це забезпечує критичну властивість – деформативність, без якої неможливе повноцінне виконання функцій транспорту кисню та вуглекислого газу. Порушення пластичних властивостей мембрани, що можуть виникати при різних патологічних станах, призводять до затримки RBC у мікроциркуляторному руслі, їх руйнування або фагоцитозу в органах ретикулоендотеліальної системи, насамперед у селезінці [17].

Мембрана еритроцитів є складною та високоспеціалізованою двовимірною (2D) структурою, що відіграє ключову роль у забезпеченні механічної стабільності, еластичності та функціональної цілісності клітини під час її циркуляції в судинному руслі. Її архітектура формується завдяки інтеграції двох основних компонентів: ліпідного бішару та підлеглої цитоскелета, які перебувають у тісній взаємодії через специфічні білково-білкові та білково-ліпідні зв'язки. Ліпідний бішар складається переважно з фосфоліпідів (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту), сфінголіпідів (сфінгомієліну, глікофосфоліпідів) і значної частки холестерину, що забезпечує оптимальний рівень плинності та в'язкоеластичних властивостей мембрани. У цьому ліпідному середовищі занурені інтегральні мембранні білки, серед яких найбільше значення мають білок band-3 (anion exchanger 1 – AE1) та глікофорини, що виступають не лише структурними елементами, але й беруть участь у транспортуванні речовин та формуванні антигенних властивостей еритроцита [20].

Ліпідний бішар являє собою мембрану товщиною ≈ 5 нм [21]. Він, хоч і здатен чинити опір деформації у вигляді згинання, характеризується низькою стійкістю до статичного напруження зсуву в площині. Це пояснюється високою мобільністю ліпідних молекул і білкових компонентів у бішарі, які перебувають у динамічній рівновазі, що забезпечує рідиноподібний стан мембрани за фізіологічних умов [22]. Таким чином, ліпідний бішар виступає не лише бар'єром, а й основою для динамічної платформи, що дозволяє адаптуватися до механічних навантажень під час циркуляції еритроцита в мікросудинах.

lipid bilayer, or partially/fully located on its surface. These proteins can move freely within the plane of the membrane, giving the cellular envelope a dynamic character. This mobility of membrane proteins is an important condition for preserving the plasticity of RBCs, enabling the cells to adapt to changing microenvironmental conditions, especially when passing through narrow capillaries. Due to the lateral diffusion of protein components, the RBC membrane can effectively resist mechanical stresses encountered in circulation, preventing rupture and preserving functional integrity.

It is important to emphasize that membrane plasticity, resulting from both the mobility of protein molecules and the flexibility of the lipid bilayer, underlies the RBC's ability to change shape while passing through capillaries with diameters of 3–4 μm , which are smaller than the average resting diameter of a red blood cell (approximately 7.5 μm). This ability to deform is critical for the effective transport of oxygen and carbon dioxide. Impairments in membrane plasticity, which may occur in various pathological conditions, lead to RBC retention in the microcirculatory system, their destruction, or phagocytosis by the reticuloendothelial system, primarily in the spleen [17].

The erythrocyte membrane is a complex and highly specialized two-dimensional (2D) structure that plays a key role in maintaining the mechanical stability, elasticity, and functional integrity of the cell during its circulation in the vascular system. Its architecture is formed by the integration of two main components: the lipid bilayer and the underlying cytoskeleton, which are tightly interconnected through specific protein–protein and protein–lipid interactions.

The lipid bilayer consists mainly of phospholipids (phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol), sphingolipids (sphingomyelin, glycosphingolipids), and a substantial proportion of cholesterol, which ensures the optimal level of membrane fluidity and viscoelastic properties. Embedded within this lipid environment are integral membrane proteins, the most significant of which are band-3 protein (anion exchanger 1 – AE1) and glycophorins. These proteins not only serve as structural elements but also participate in substance transport and determine the antigenic properties of erythrocytes [20].

The lipid bilayer is approximately 5 nm thick [21]. Although it can resist bending deformations, it shows low resistance to static shear stress within the plane of the membrane. This is due to the high mobility of lipid molecules and protein components within the bilayer, which exist in a state of dynamic equilibrium, allowing the membrane to maintain a fluid-like state under physiological conditions [22]. Thus, the lipid bilayer acts not only as a barrier but also as a dynamic platform that enables adaptation to mechanical stresses encountered during erythrocyte circulation in the microvasculature.

The erythrocyte membrane cytoskeleton, in turn, is a highly organized two-dimensional mesh-like structure that endows the membrane with the ability to maintain shape and withstand mechanical deformation without compromising integrity. The core of the cytoskeleton consists of spectrin tetramers (α - and β -chains), arranged

Цитоскелет мембрани еритроцита, у свою чергу, це високоупорядкована двовимірна сітчаста структура, що забезпечує мембрані еритроцита здатність до збереження форми та витримування механічних деформацій без втрати цілісності. Основу цитоскелета складають тетрамери спектрину (α - і β -ланцюги), які організовані у гексагональні (шестикутні) вузли, пов'язані через актинові комплекси. Кожен актиновий комплекс містить короткі філаменти актину, стабілізовані додатковими білками – адуцином, тропоміозином, дематином та білками 4.1R, які формують точки прикріплення для спектринових філаментів [23]. Ця впорядкована сітка дозволяє еритроциту протидіяти зовнішнім механічним навантаженням, зберігаючи при цьому високий ступінь деформованості, необхідний для проходження через вузькі капіляри та мікросудини.

Ключовим елементом у стабілізації мембранної архітектури є система білково-ліпідних з'єднань між цитоскелетом та ліпідним бішаром. Зокрема, спектрин прикріплюється до мембрани через взаємодію з анкірином, який, у свою чергу, асоціюється з інтегральними білками band-3 у специфічних сайтах, формуючи стабільний комплекс. Додатково, глікофориני беруть участь у фіксації цитоскелета через взаємодію з актиновими комплексами, що забезпечує ще один рівень стабільності [24]. Сукупність цих молекулярних механізмів гарантує цілісність мембрани під час повторюваних циклів деформацій та забезпечує збереження функціональних властивостей еритроцита протягом його життєвого циклу.

Молекули ліпідів є амфіфільними структурами, які поєднують у собі гідрофільні (полярні) та гідрофобні (неполярні) частини. Завдяки цій властивості ліпіди здатні до самоорганізації у водному середовищі, що забезпечує формування бішарних структур, де полярні головні групи розташовані на зовнішніх поверхнях, а неполярні хвости – усередині мембрани. Різноманіття хімічних структур ліпідів, зокрема варіації у довжині та насиченості вуглеводневих ланцюгів, а також різноманіття полярних головних груп, визначають фізико-хімічні властивості мембрани – її плинність, товщину, здатність до кривизни, проникність, а також стійкість до деформацій. Ці властивості мають ключове значення для забезпечення нормальної функції RBC у кровоносному руслі [25].

Серед основних класів ліпідів, що входять до складу мембрани еритроцитів, особливе значення мають гліцерофосфоліпіди, сфінгомелін та холестерин. Гліцерофосфоліпіди складають найбільшу частину ліпідів мембрани і мають загальну будову, що включає гліцеринову основу, до якої приєднуються два гідрофобні хвости жирних кислот, а також полярна головна група, яка може бути представлена залишками фосфатидилетаноламіну, фосфатидилхоліну, фосфатидилсерину, фосфатидилгліцеролу, фосфатидилінозитолу або фосфатидової кислоти. Сфінгомелін, на відміну від гліцерофосфоліпідів, має у своїй основі молекулу сфінгозину, до якої приєднується жирна кислота та головна група, зазвичай фосфатидилхолін. Така будова забезпечує йому специфічні властивості та сприяє участі у формуванні мікродоменів мембрани, що впливають на її механічні характеристики та міжбілкові взаємодії [25].

in hexagonal junctions interconnected through actin complexes. Each actin complex includes short actin filaments stabilized by accessory proteins such as adducin, tropomyosin, dematin, and protein 4.1R, which provide anchorage sites for spectrin filaments [23].

This well-ordered network allows erythrocytes to resist external mechanical stresses while retaining a high degree of deformability, essential for traversing narrow capillaries and microvessels.

A key element in stabilizing membrane architecture is the system of protein–lipid connections between the cytoskeleton and the lipid bilayer. Specifically, spectrin is anchored to the membrane through interactions with ankyrin, which in turn associates with band-3 integral proteins at specific binding sites, forming a stable complex. Additionally, glycophorins participate in anchoring the cytoskeleton via interactions with actin complexes, providing an additional layer of stability [24]. Together, these molecular mechanisms ensure the integrity of the membrane during repeated deformation cycles and preserve the functional properties of erythrocytes throughout their lifespan.

Lipid molecules are amphiphilic structures that combine hydrophilic (polar) and hydrophobic (non-polar) regions. Due to this property, lipids are capable of self-organizing in aqueous environments, forming bilayer structures with polar headgroups facing the exterior and hydrophobic tails oriented inward. The diversity of lipid chemical structures – including variations in hydrocarbon chain length and saturation, as well as differences in polar headgroups – determines the physicochemical properties of the membrane: its fluidity, thickness, curvature, permeability, and resistance to deformation. These properties are critical for ensuring the proper function of RBCs within the circulatory system [25].

Among the major classes of lipids comprising the erythrocyte membrane, glycerophospholipids, sphingomyelin, and cholesterol hold particular importance. Glycerophospholipids constitute the largest portion of membrane lipids and share a general structure that includes a glycerol backbone linked to two hydrophobic fatty acid tails and a polar head group. The head group may be represented by phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine, phosphatidylserine, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, or phosphatidic acid residues.

Sphingomyelin, in contrast to glycerophospholipids, is based on a sphingosine molecule to which a fatty acid and a head group – typically phosphatidylcholine – are attached. This unique structure confers specific properties to sphingomyelin and contributes to the formation of membrane microdomains (lipid rafts) that influence the membrane's mechanical properties and protein–protein interactions [25].

Cholesterol is a distinctive component of the erythrocyte membrane, characterized by a rigid steroid skeleton composed of a system of fused hydrocarbon rings, a short aliphatic side chain, and a hydroxyl group. Cholesterol inserts itself between the phospholipid tails in such a way that its rigid plane is oriented perpendicular to the membrane plane, with the hydroxyl group facing the polar environment. This orientation enables cholesterol to stabilize the bilayer, reduce its fluidity, and enhance

Холестерин є унікальним компонентом мембрани еритроцитів, оскільки його молекула складається з жорсткого стероїдного скелета, утвореного системою конденсованих вуглеводневих кілець, до яких приєднується короткий аліфатичний ланцюг і гідроксильна група. Холестерин розташовується між хвостами фосфоліпідів таким чином, що його площа орієнтується перпендикулярно до площини мембрани, а гідроксильна група направлена у бік полярного середовища. Така орієнтація дозволяє холестерину стабілізувати бішар, зменшувати його плинність та підвищувати стійкість мембрани до механічних деформацій. Частка холестерину у мембрані еритроцитів може досягати 50%, що підкреслює його важливу роль у регуляції біофізичних властивостей клітинної мембрани [26].

Перші кількісні дослідження ліпідного складу мембрани еритроцитів були проведені у 1967 р. з використанням газорідинної хроматографії [26]. Ці класичні роботи стали фундаментом для подальших досліджень. Завдяки розвитку сучасних аналітичних методів, зокрема мас-спектрометрії високої роздільної здатності, дослідники отримали можливість проводити точний аналіз складу ліпідів, включаючи їх структурні ізомери, ступінь окиснення, а також зміни профілю ліпідів у різних фізіологічних і патологічних станах [27–30]. Ці методи дозволяють вивчати складні процеси регуляції мембранного середовища та знаходити нові діагностичні маркери для виявлення патологічних змін.

Найбільшу частку в пулі ліпідів RBC складають фосфатидилхолін (приблизно 40%) та фосфатидилетаноламін (приблизно 30%), які формують основний каркас мембрани. Частка сфінгомієліну становить близько 9%, а сукупна частка фосфатидилсерину, фосфатидилгліцеролу, фосфатидилінозитолу та фосфатидової кислоти – приблизно 20% [26, 29, 31].

Окрему увагу слід приділити характеристикам жирнокислотних залишків ліпідів, які істотно впливають на біофізичні властивості мембрани. Довжина вуглеводневих ланцюгів коливається від 8 до 36 груп – CH_2 –, хоча найбільш поширеними є хвости довжиною 16–18 вуглецевих атомів [25, 26, 29, 31]. Близько 40% хвостів є ненасиченими, з них 21% має один або два подвійні зв'язки, а 29% містить більше трьох подвійних зв'язків. Ці особливості насиченості та довжини ланцюгів відіграють критичну роль у формуванні плинності та адаптивності мембрани під час механічних навантажень.

Таким чином, ліпідний склад мембрани еритроцитів є складним та високоорганізованим, і його фізико-хімічні властивості визначають ключові характеристики мембрани – стабільність, плинність, здатність до деформацій та участь у міжмембранних взаємодіях. Ці фактори є визначальними для нормального функціонування еритроцитів у кровоносному руслі та адаптації клітин до фізіологічних умов організму.

Одним із важливих напрямів сучасних досліджень у галузі біофізики мембран є вивчення впливу в'язкопружних властивостей мембрани еритроцитів на їх поведінку в умовах циркуляції, особливо під час проходження через мікрокапіляри, де клітини піддаються значним механічним навантаженням. У роботі Gürbüz A, et al. (2023 p.) [32], представлено результати чисельного моделювання та аналізу поведінки

the membrane's resistance to mechanical deformation. The cholesterol content in the erythrocyte membrane can reach up to 50%, highlighting its crucial role in modulating the biophysical properties of the cell membrane [26].

The first quantitative studies of erythrocyte membrane lipid composition were conducted in 1967 using gas-liquid chromatography [26]. These foundational works laid the groundwork for future research. With the advancement of modern analytical techniques, particularly high-resolution mass spectrometry, researchers have gained the ability to perform precise analyses of lipid composition, including identification of structural isomers, oxidation states, and changes in lipid profiles under various physiological and pathological conditions [27–30]. These methods facilitate the investigation of complex regulatory processes in the membrane environment and help identify new diagnostic markers for detecting pathological alterations.

Phosphatidylcholine (approximately 40%) and phosphatidylethanolamine (approximately 30%) represent the largest proportion of the RBC lipid pool, forming the primary structural framework of the membrane. Sphingomyelin accounts for about 9%, while the combined share of phosphatidylserine, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol, and phosphatidic acid is approximately 20% [26, 29, 31].

Special attention should be given to the characteristics of the lipid fatty acid chains, which significantly affect the membrane's biophysical properties. The hydrocarbon chain length varies from 8 to 36 $-\text{CH}_2-$ groups, although chains with 16–18 carbon atoms are the most common [25, 26, 29, 31]. About 40% of the fatty acid tails are unsaturated; of these, 21% have one or two double bonds, and 29% contain more than three double bonds. These chain length and saturation features play a critical role in determining membrane fluidity and adaptability under mechanical stress.

Thus, the lipid composition of the erythrocyte membrane is complex and highly organized, and its physicochemical properties determine key membrane characteristics – stability, fluidity, deformability, and involvement in intermembrane interactions. These factors are essential for the proper function of erythrocytes in the bloodstream and their ability to adapt to the physiological conditions of the organism.

One of the important directions in modern membrane biophysics research is the study of how the viscoelastic properties of the erythrocyte membrane influence cell behavior during circulation, particularly as they pass through microcapillaries where cells experience significant mechanical stress. In a study by Gürbüz A et al. (2023) [32], the authors presented numerical modeling results and analyses of erythrocyte behavior under external fluid flow within microcapillaries. The study examined how changes in membrane viscosity affect the deformation pattern of erythrocytes, their adaptation speed to mechanical stress, and the generation of membrane tension. These findings are important for understanding the activation mechanisms of mechanosensitive ion channels and the regulation of cell volume during passage through narrow vessels – critical factors in maintaining blood homeostasis and microcirculatory function.

While the influence of erythrocyte membrane viscosity on deformability partially resembles viscoelastic

еритроцитів під дією зовнішнього потоку рідини в мікрокапілярах. Автори дослідження вивчали, як зміни коефіцієнта в'язкості мембрани впливають на характер деформацій еритроцитів, швидкість їх адаптації до змін механічного навантаження та формування натягу в мембрані. Результати цієї роботи мають важливе значення для розуміння механізмів активації механочутливих іонних каналів та регуляції об'єму клітини під час проходження еритроцитів через вузькі судини, що є ключовим фактором у підтримці гомеостазу крові та нормального функціонування мікроциркуляції.

Хоча вплив коефіцієнта в'язкості мембрани еритроцитів на їх деформаційні властивості частково подібний до ефекту в'язкопружності в межах обмеженої ділянки механічних параметрів, сучасні дослідження дозволяють стверджувати, що фізичні механізми, що лежать в основі уповільнення швидкості деформації та зменшення амплітуди деформацій клітин зі зростанням коефіцієнта в'язкості, мають складний характер. Зокрема, ці зміни зумовлені не лише властивостями самої мембрани, а й значним впливом процесів перерозподілу внутрішньоклітинної рідини в об'ємі клітини та її взаємодією з мембранними структурами. Під час деформації клітини частина енергії витрачається на подолання внутрішньої в'язкості цитоплазми, що створює додатковий опір потокам рідини усередині клітини, тоді як інша частина пов'язана з розтягуванням мембрани та зміною її локального натягу. Збільшення коефіцієнта в'язкості супроводжується зростанням обсягу роботи, необхідної для переміщення внутрішньоклітинної рідини через мікропростір під мембраною, що призводить до зниження швидкості формування деформації та загальної амплітуди змін форми еритроцита [32].

Водночас слід підкреслити, що зменшення здатності еритроцита до деформації при підвищенні в'язкості мембрани має інший механізм – воно зумовлене внутрішніми в'язкопружними властивостями самої мембрани. Мембрана чинить опір зовнішньому полю зсувного потоку завдяки енергії, що запасається у вигляді пружного натягу та розсіюється через внутрішнє тертя під час деформації. В'язкопружна поведінка мембрани визначається її здатністю до відновлення форми після припинення дії навантаження та дисипацією енергії, пов'язаної зі зміною її структурної організації. Враховуючи ці особливості, моделі, що розглядають мембрану як суто еластичну оболонку навіть із високим коефіцієнтом в'язкості, можуть істотно недооцінювати внесок в'язкопружних сил у формування натягу мембрани та її реакції на механічні впливи. Це, у свою чергу, має важливі наслідки для розуміння функціональної ролі мембранних механочутливих іонних каналів.

Одним із ключових питань, що постають у цьому контексті, є визначення того, як саме зміна в'язкості мембрани впливає на натяг мембрани та, відповідно, на активацію механочутливих іонних каналів, таких як Piezo1, TRPC6 та інших. Механічний натяг мембрани є критично важливим параметром, який визначає відкриття або закриття цих каналів у відповідь на зміни зовнішніх механічних умов. Просторовий розподіл натягу в мембрані еритроцитів неоднорідний і залежить від локальної швидкості деформації, геометрії клітини, швидкості потоку рідини та властивостей цитоске-

ffects within a narrow range of mechanical parameters, current research indicates that the underlying physical mechanisms of reduced deformation rate and amplitude with increasing viscosity are complex. Specifically, these changes are driven not only by membrane properties but also by significant contributions from the redistribution of intracellular fluid within the cell volume and its interaction with membrane structures. During cell deformation, part of the mechanical energy is spent overcoming the internal viscosity of the cytoplasm, which generates resistance to fluid flow within the cell, while another part is used to stretch the membrane and modify its local tension. As membrane viscosity increases, more work is required to displace intracellular fluid through the submembrane space, leading to a reduced deformation rate and lower overall deformation amplitude of the erythrocyte [32].

At the same time, it should be emphasized that the reduction in erythrocyte deformability with increasing membrane viscosity involves a distinct mechanism – one determined by the intrinsic viscoelastic properties of the membrane itself. The membrane resists external shear flow due to energy stored as elastic tension and dissipated through internal friction during deformation. Viscoelastic behavior is defined by the membrane's ability to recover its shape after load removal and the energy dissipation associated with changes in its structural organization. Given these features, models that treat the membrane as purely elastic – even with high viscosity – may significantly underestimate the contribution of viscoelastic forces to membrane tension and mechanical responses. This, in turn, has important implications for understanding the functional role of mechanosensitive ion channels.

A key question in this context is how changes in membrane viscosity affect membrane tension and, consequently, the activation of mechanosensitive ion channels such as Piezo1, TRPC6, and others. Membrane tension is a critical parameter that determines the opening or closing of these channels in response to mechanical stimuli. The spatial distribution of tension in the erythrocyte membrane is non-uniform and depends on local deformation rates, cell geometry, fluid flow velocity, and cytoskeletal properties. An increase in membrane viscosity can reduce local deformations and thereby alter the tension profile, directly impacting the mechanisms that activate ion channels.

A detailed understanding of how the viscoelastic properties of the membrane influence tension development as erythrocytes pass through microcapillaries is fundamentally important for explaining the functional behavior of these cells in circulation. This is especially relevant because the activation of mechanosensitive ion channels plays a key role in regulating ionic homeostasis and cell volume – particularly under mechanical stress during transit through narrow vessels. Changes in membrane tension may initiate the opening of channels for calcium, sodium, or potassium ions, triggering secondary signaling cascades that regulate cell volume and maintain functional integrity [32].

Thus, there is an urgent need for in-depth studies focused on the role of erythrocyte membrane viscoelasticity in regulating mechanical properties, tension, and the activation of mechanosensitive ion channels. Particular attention should be devoted to the

лета. Підвищення в'язкості мембрани може призвести до зменшення локальних деформацій і, відповідно, до зміни профілю натягу, що безпосередньо впливає на механізми активації іонних каналів.

Детальне розуміння того, як саме в'язкопружні властивості мембрани впливають на формування натягу під час проходження еритроцитів через мікрокапіляри, має принципове значення для пояснення функціональних особливостей цих клітин у кровотоці. Це важливо, оскільки активація механочутливих іонних каналів відіграє ключову роль у регуляції іонного гомеостазу та об'єму клітини, особливо в умовах механічного стресу, що виникає під час проходження через вузькі судини. Зміни у натязі мембрани можуть ініціювати відкриття каналів для іонів кальцію, натрію або калію, що, у свою чергу, запускає каскад вторинних сигналів, регулює об'єм клітини та підтримує її функціональний стан [32].

Таким чином, існує нагальна потреба у проведенні поглиблених досліджень, спрямованих на вивчення ролі в'язкопружності мембрани еритроцитів у регуляції її механічних властивостей, натягу та активації механочутливих іонних каналів. Особлива увага має бути приділена розробці експериментальних моделей, що дозволяють точно вимірювати локальні зміни натягу мембрани та корелювати їх із активацією окремих іонних каналів під час протікання еритроцитів через мікрокапіляри. Ці дані мають важливе значення для розуміння фізіологічної функції еритроцитів у нормі, а також для вивчення патогенезу захворювань, пов'язаних із порушеннями механічної стабільності та регуляції об'єму клітини, таких як серпоподібноклітинна анемія, спадковий сфероцитоз та інші патології мембран.

3. Зміни мембран еритроцитів при патологічних станах

Патологічні зміни ліпідного складу еритроцитів RBC є однією з ключових тем сучасних досліджень у галузі клітинної біології та гемато-онкології, що має безпосереднє значення для розуміння механізмів розвитку численних захворювань. Значна увага у науковій літературі приділяється комплексному аналізу структурно-функціональних змін RBC, зокрема їх ліпідного профілю, що визначає механічні та біохімічні властивості мембрани клітини.

В оглядах [33, 34] детально висвітлено вплив різноманітних стрес-факторів на морфофункціональні характеристики RBC. Одним із основних чинників, що призводить до ушкодження клітинної мембрани, є оксидативний стрес, який, разом із механічним навантаженням, сприяє активації каскаду окиснювальних реакцій. Це супроводжується пероксидним окисненням ліпідів, зміною фазової поведінки ліпідного бішару та порушенням цілісності мембрани, що, у свою чергу, призводить до активації клітинних програм, включаючи ериптоз – процес, що являє собою програмовану загибель RBC [35]. Ериптоз супроводжується характерним підвищенням концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} , вивільненням мікрочастинок, а також зменшенням розміру клітин, що є важливими маркерами цього процесу. Вивільнення мікрочастинок – це складний біохімічний механізм, що включає утворення та екзоцитоз субмікронних везикул, які містять білки, ліпіди, та інші біоактивні молекули,

development of experimental models that enable precise measurement of local membrane tension changes and their correlation with the activation of specific ion channels during erythrocyte transit through microcapillaries. Such data are crucial for understanding the physiological function of erythrocytes under normal conditions and for investigating the pathogenesis of diseases associated with impaired mechanical stability and volume regulation, such as sickle cell anemia, hereditary spherocytosis, and other membrane disorders.

3. Alterations of Erythrocyte Membranes in Pathological Conditions

Pathological changes in the lipid composition of red blood cells (RBCs) represent a key area of contemporary research in cell biology and hemato-oncology, holding direct relevance for understanding the mechanisms underlying various diseases. Significant attention in the scientific literature is devoted to the comprehensive analysis of structural and functional changes in RBCs, particularly their lipid profiles, which determine the mechanical and biochemical properties of the cell membrane.

The reviews by [33, 34] highlight in detail the impact of various stress factors on the morphofunctional characteristics of RBCs. One of the main contributors to membrane damage is oxidative stress, which, in combination with mechanical loading, triggers a cascade of oxidative reactions. This leads to lipid peroxidation, altered phase behavior of the lipid bilayer, and compromised membrane integrity, ultimately resulting in the activation of cellular programs such as eryptosis – a form of programmed RBC death [35]. Eryptosis is characterized by increased intracellular Ca^{2+} levels, release of microparticles, and a reduction in cell size, all of which serve as important markers of this process. The release of microparticles is a complex biochemical mechanism involving the formation and exocytosis of submicron vesicles that contain proteins, lipids, and other bioactive molecules, thereby affecting the physicochemical properties of circulating RBCs and their microenvironment.

впливаючи на фізико-хімічні властивості циркулюючих RBC і мікрооточення.

Особливо важливою є роль мікрочастинок як біомаркерів пошкодження RBC, оскільки їх підвищена концентрація прямо корелює з тривалим перебігом еритроцитозу та прогресуючими змінами ліпідного складу мембрани [36]. Крім того, накопичення мікрочастинок у плазмі крові може опосередковано впливати на коагуляційний статус пацієнтів та брати участь у патогенезі тромбозів, що особливо актуально при оцінці ризиків у пацієнтів із хронічними гемолітичними станами. Наприклад, у серпоподібноклітинній анемії, яка є класичним прикладом спадкового захворювання, що виникає внаслідок мутацій у гені β -ланцюга гемоглобіну, відбувається утворення патологічних фібрил гемоглобіну, що змінюють біофізичні властивості RBC та їхню здатність до деформації. Це призводить до утруднення транспорту кисню, а також супроводжується численними молекулярними порушеннями. Зокрема, у пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією спостерігається значна дезорганізація ліпідного профілю мембран RBC, що було підтверджено багатьма дослідниками. Ці зміни корелюють із підвищенням рівня внутрішньоклітинного кальцію, посиленням афінності гемоглобіну до мембранних компонентів, активацією фліп-флопу фосфатидилхоліну та зовнішньою експозицією фосфатидилсерину на зовнішньому листку мембрани, що є маркерами активації клітинної смерті. Крім того, серпоподібноклітинні RBC демонструють підвищену чутливість до перекисного окиснення ліпідів, що було встановлено ще у класичних роботах [25].

У роботі Martínez-Vieyra V. (2019 р.) [37] проведено порівняльний аналіз ліпідного складу мембран RBC у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та здорових осіб. Встановлено, що RBC пацієнтів з артеріальною гіпертензією мають підвищений вміст фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну та фосфатидилсерину порівняно з клітинами здорових осіб. Натомість концентрація холестерину в мембранах RBC пацієнтів з артеріальною гіпертензією була зниженою. Ці зміни є важливими, оскільки холестерин відіграє ключову роль у підтримці структурної цілісності та стабільності мембрани, а фосфоліпіди забезпечують її плинність та еластичність. Дисбаланс між вмістом фосфоліпідів і холестерину може призводити до зниження стійкості мембрани та підвищення її вразливості до механічних та оксидативних впливів [37].

Таким чином, зміни ліпідного складу плазматичних мембран RBC при артеріальній гіпертензії мають системний характер і супроводжуються порушенням механічних властивостей клітин, що може впливати на їхню здатність до деформації та транзиту через мікросудини. Це створює передумови для активації програмованої загибелі еритроцитів, вивільнення мікрочастинок та розвитку судинних ускладнень. Результати дослідження підкреслюють важливість подальшого вивчення змін ліпідного складу RBC при артеріальній гіпертензії для розуміння механізмів її прогресування та оптимізації підходів до лікування.

У роботі Sot J. et al. (2022 р.) [38] досліджено потенційні метаболічні причини зниження жорсткості мембран RBC у пацієнтів з ожирінням. Для цього було проведено комплексний ліпідомний аналіз, який

Microparticles are particularly important as biomarkers of RBC damage, since their elevated concentration directly correlates with sustained eryptosis and progressive alterations in membrane lipid composition [36]. Moreover, the accumulation of microparticles in the blood plasma may indirectly influence the coagulation status of patients and contribute to thrombogenesis, which is especially relevant for assessing risks in patients with chronic hemolytic conditions. For instance, in sickle cell anemia – a classical example of a hereditary disorder caused by mutations in the β -globin gene – abnormal hemoglobin fibrils form, altering the biophysical properties of RBCs and impairing their deformability. This hampers oxygen transport and is accompanied by numerous molecular disturbances. Notably, patients with sickle cell anemia exhibit significant disorganization of the RBC membrane lipid profile, as confirmed by multiple studies. These changes correlate with elevated intracellular calcium levels, increased hemoglobin affinity for membrane components, activation of phosphatidylcholine flip-flop, and external exposure of phosphatidylserine on the outer membrane leaflet – all markers of programmed cell death activation. Furthermore, sickled RBCs demonstrate increased susceptibility to lipid peroxidation, a phenomenon first described in classical studies [25].

In the study by Martínez-Vieyra V. (2019) [37], a comparative analysis of RBC membrane lipid composition in patients with arterial hypertension and healthy individuals was conducted. It was found that RBCs from hypertensive patients exhibit increased levels of phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, and phosphatidylserine compared to those from healthy individuals. Conversely, cholesterol concentration in the RBC membranes of hypertensive patients was reduced. These changes are significant, as cholesterol plays a key role in maintaining structural integrity and membrane stability, while phospholipids provide membrane fluidity and elasticity. An imbalance between phospholipid and cholesterol content may lead to decreased membrane resilience and increased vulnerability to mechanical and oxidative stress [37].

Thus, alterations in the lipid composition of RBC plasma membranes in arterial hypertension are systemic in nature and are accompanied by impairments in the mechanical properties of the cells, potentially affecting their ability to deform and transit through microvessels. This creates prerequisites for the activation of programmed erythrocyte death, microparticle release, and the development of vascular complications. The results of the study emphasize the importance of further investigation into lipid composition changes in RBCs under arterial hypertension to better understand the mechanisms of disease progression and to optimize therapeutic strategies.

In the study by Sot J. et al. (2022) [38], the potential metabolic causes of reduced RBC membrane stiffness in obese patients were investigated. A comprehensive lipidomic analysis was conducted, including both the overall fatty acid profile and the specific lipid classes in mature erythrocytes. The results revealed significant changes in lipid composition that may be key to understanding the altered biophysical properties of RBC membranes in obesity. A statistically significant,

включав як загальний профіль жирних кислот, так і дослідження окремих класів ліпідів у зрілих еритроцитах. Результати цього дослідження дозволили виявити важливі зміни у складі ліпідів, що можуть бути ключовими для розуміння змін біофізичних властивостей мембран еритроцитів при ожирінні. Виявлено статистично значиме, хоча й помірне підвищення співвідношення насичених до мононенасичених жирних кислот (НЖК/МНЖК) в еритроцитах пацієнтів з ожирінням. Цей результат вказує на те, що в мембранах RBC пацієнтів з ожирінням спостерігається або зниження вмісту насичених жирних кислот, або підвищення рівня мононенасичених жирних кислот.

Крім того, проведений аналіз поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) продемонстрував значні зміни у співвідношенні омега-6 (ω -6) та омега-3 (ω -3) жирних кислот. Зокрема, було виявлено підвищення співвідношення ω -6/ ω -3 у RBC пацієнтів з ожирінням, що свідчить про комбіноване збільшення концентрації ω -6 жирних кислот та зниження рівня ω -3 жирних кислот у складі мембран RBC [38]. Такий дисбаланс має важливе патофізіологічне значення, оскільки надлишок ω -6 жирних кислот у поєднанні з дефіцитом ω -3 жирних кислот асоціюється з розвитком системного запалення, оксидативного стресу та порушенням функції клітинних мембран, що є характерними особливостями при ожирінні та метаболічному синдромі.

Крім того, у RBC пацієнтів з ожирінням було виявлено статистично значиме підвищення концентрації арахідонової кислоти, що належить до ω -6 жирних кислот, а також її попередника – дигомо- γ -ліноленової кислоти (DGLA, також ω -6). Водночас концентрація докозагексаєнової кислоти (DHA), яка є представником ω -3 жирних кислот, в еритроцитах пацієнтів з ожирінням була зниженою порівняно зі здоровими особами [38]. Такий ліпідний профіль вказує на зрушення метаболічного балансу у напрямку накопичення про-запальних медіаторів, зумовлених підвищеним рівнем ω -6 жирних кислот, при одночасному зменшенні рівня протизапальних та мембранопротекторних ω -3 жирних кислот, що, ймовірно, є одним із чинників зниження жорсткості мембран еритроцитів при ожирінні.

Виявлені зміни ліпідного складу є надзвичайно важливими для розуміння молекулярних механізмів порушення біофізичних властивостей мембран RBC у пацієнтів з ожирінням. Зменшення жорсткості мембран, зумовлене описаними змінами у ліпідному профілі, може призводити до зниження стабільності клітин, підвищення їх схильності до гемолізу та активації програмованої загибелі, а також до розвитку системного запалення, що має значення у патогенезі кардіометаболічних ускладнень. Отримані результати підкреслюють необхідність подальших досліджень для вивчення потенційних терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію ліпідного профілю та збереження функціональної цілісності RBC при ожирінні.

Останні роки характеризуються значним прогресом у дослідженнях біохімічних та морфологічних властивостей RBC, ізольованих із крові пацієнтів, які страждають на різноманітні захворювання, зокрема нейродегенеративні. Результати цих робіт дозволили встановити виразні та статистично значущі позитивні кореляції між спектром структурно-функціональних

although moderate, increase in the ratio of saturated to monounsaturated fatty acids (SFA/MUFA) was observed in erythrocytes from obese patients. This suggests either a reduction in saturated fatty acids or an elevation in monounsaturated fatty acids in the RBC membranes of these individuals.

Additionally, analysis of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) revealed notable changes in the ratio of omega-6 (ω -6) to omega-3 (ω -3) fatty acids. Specifically, an increased ω -6/ ω -3 ratio was found in RBCs from obese patients, indicating both a rise in ω -6 fatty acids and a reduction in ω -3 fatty acids in the membrane composition [Jesus Sot]. This imbalance is of considerable pathophysiological relevance, as an excess of ω -6 fatty acids combined with a deficiency of ω -3 fatty acids is associated with systemic inflammation, oxidative stress, and impaired membrane function – hallmarks of obesity and metabolic syndrome.

Furthermore, RBCs from obese patients exhibited a statistically significant increase in the concentrations of arachidonic acid—an ω -6 fatty acid—and its precursor, dihomo- γ -linolenic acid (DGLA, also ω -6). In contrast, the concentration of docosahexaenoic acid (DHA), a representative ω -3 fatty acid, was reduced in the RBCs of obese individuals compared to healthy controls [38]. This lipid profile reflects a metabolic shift toward the accumulation of pro-inflammatory mediators due to increased ω -6 levels and reduced levels of anti-inflammatory and membrane-protective ω -3 fatty acids. This shift is likely one of the factors contributing to the decreased membrane stiffness of RBCs in obesity.

These observed lipid composition changes are critically important for understanding the molecular mechanisms behind the disruption of RBC membrane biophysical properties in obese patients. The reduction in membrane stiffness, caused by the aforementioned lipid profile alterations, may lead to decreased cellular stability, increased susceptibility to hemolysis and programmed cell death, and the development of systemic inflammation—factors that play a role in the pathogenesis of cardiometabolic complications. The findings highlight the need for further research aimed at exploring potential therapeutic strategies to correct lipid imbalances and preserve the functional integrity of RBCs in obesity.

In recent years, significant progress has been made in studying the biochemical and morphological properties of red blood cells (RBCs) isolated from the blood of patients with various diseases, particularly neurodegenerative disorders. The results of these studies have revealed distinct and statistically significant positive correlations between a spectrum of structural and functional abnormalities in erythrocytes and the development of different forms of dementia, including Alzheimer's disease [39, 40, 42, 43]. These findings formed the basis for the vascular-erythrocyte hypothesis of neurodegenerative disease pathogenesis, which complements classical theories that primarily focus on β -amyloid or tau protein accumulation. According to this concept, one of the critical links in the development of neurodegeneration is impaired oxygen delivery to brain tissues due to structural and functional changes in erythrocytes, limiting their deformability, hindering transcapillary oxygen transport, and contributing to microcirculatory disturbances.

аномалій в еритроцитах і розвитком різних форм деменції, включно з хворобою Альцгеймера [39, 40, 42, 43]. Ці дані стали підґрунтям для формулювання судинно-еритроцитарної гіпотези патогенезу нейродегенеративних захворювань, яка доповнює класичні теорії, що фокусуються переважно на накопиченні β -амілоїду або тау-протеїнів. Згідно з цією концепцією, однією з критичних ланок розвитку нейродегенерації є порушення доставки кисню до тканин мозку внаслідок структурно-функціональних змін у еритроцитах, що обмежують їхню здатність до деформації, погіршують транскапілярний транспорт кисню та сприяють розвитку мікроциркуляторних розладів.

Ключовими механізмами, що лежать в основі цього процесу, є поєднання гіперперфузії мозку та порушення метаболізму еритроцитів, що разом зумовлюють хронічний дефіцит кисню у нейронах. Відомо, що мозок є органом з винятково високими метаболічними потребами, і навіть короточасне зниження доставки кисню може запускати каскад патологічних змін, включаючи активацію апоптозу, посилення продукції вільних радикалів, порушення синаптичної передачі та активацію нейрозапального процесу. У цьому контексті порушення функції еритроцитів, зокрема зниження їх деформабельності, збільшення жорсткості мембран, посилення оксидативного стресу та зниження здатності до транспорту кисню, набувають особливого значення як потенційно модифіковані фактори ризику розвитку когнітивних розладів [44–48].

Таким чином, гіперперфузія та порушення функції RBC формують замкнуте патологічне коло: пошкоджені еритроцити не здатні ефективно забезпечувати оксигенацію мозку, що призводить до поглиблення нейродегенерації, а це, своєю чергу, посилює оксидативний стрес і ушкодження клітин крові. З огляду на це, стан еритроцитів у пацієнтів із деменціями можна розглядати не лише як маркер прогресування захворювання, а й як важливу ланку патогенезу, що відкриває нові можливості для діагностики та терапії. Зокрема, оптимізація функціонального стану еритроцитів може стати перспективною стратегією профілактики або сповільнення прогресування когнітивного дефіциту, що потребує подальших систематичних досліджень.

Дослідження останніх років вказують на перспективність використання плинності мембран RBC як чутливого біомаркера для диференціації пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та помірним або низьким серцево-судинним ризиком від осіб із дуже високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань [49]. Плинність мембран є інтегративним показником, що відображає фізико-хімічні властивості ліпідного бішару, його здатність до адаптації та взаємодії з мембранними білками. Відомо, що зміна плинності мембран прямо пов'язана зі змінами ліпідного складу та впливає на функціональні характеристики клітин, включно з еритроцитами, зокрема на їхню деформабельність, здатність до транспорту газів, взаємодію з ендотелієм та чутливість до оксидативного стресу. Підвищена жорсткість мембрани, зумовлена змінами у ліпідному складі, може сприяти розвитку мікроциркуляторних розладів, що є важливою складовою патогенезу серцево-судинних ускладнень при цукровому діабеті 2-го типу.

The key mechanisms underlying this process include a combination of cerebral hypoperfusion and disturbed erythrocyte metabolism, which together result in chronic oxygen deficiency in neurons. The brain is known to have exceptionally high metabolic demands, and even short-term reductions in oxygen delivery can trigger a cascade of pathological changes, including apoptosis activation, increased production of free radicals, impaired synaptic transmission, and neuroinflammation. In this context, erythrocyte dysfunction – particularly reduced deformability, increased membrane stiffness, enhanced oxidative stress, and diminished oxygen transport capacity – gains particular importance as a potentially modifiable risk factor for cognitive decline [44–48].

Thus, hypoperfusion and RBC dysfunction form a self-perpetuating pathological cycle: damaged erythrocytes fail to effectively deliver oxygen to the brain, exacerbating neurodegeneration, which in turn amplifies oxidative stress and further damages blood cells. Therefore, the condition of RBCs in patients with dementia may be considered not only a marker of disease progression but also a crucial link in the pathogenesis, offering new opportunities for diagnosis and therapy. In particular, optimizing the functional state of erythrocytes may represent a promising strategy for the prevention or slowing of cognitive decline, warranting further systematic research.

Recent studies indicate the promising potential of using RBC membrane fluidity as a sensitive biomarker for distinguishing patients with type 2 diabetes and moderate or low cardiovascular risk from those with a very high risk of developing cardiovascular diseases [49]. Membrane fluidity is an integrative parameter reflecting the physicochemical properties of the lipid bilayer, its adaptability, and interactions with membrane proteins. It is well established that changes in membrane fluidity are directly linked to alterations in lipid composition and affect the functional characteristics of cells, including erythrocytes – particularly their deformability, gas transport capacity, interactions with the endothelium, and sensitivity to oxidative stress. Increased membrane stiffness, due to lipid composition changes, may contribute to the development of microcirculatory disorders, which are a key component in the pathogenesis of cardiovascular complications in type 2 diabetes.

It is important to note that the lipid profile of blood changes with age, and centenarians exhibit a specific fatty acid composition, particularly a higher content of monounsaturated fatty acids, which is likely associated with their protective effect against oxidative stress and inflammation [50]. Monounsaturated fatty acids have a well-known membrane-protective effect, maintaining membrane fluidity and reducing the risk of lipid peroxidation, which may be one of the factors contributing to longevity and a reduced risk of age-related diseases, including cardiovascular and neurodegenerative conditions.

Type 2 diabetes is accompanied by marked disturbances in erythrocyte lipid composition, as confirmed by numerous studies. Specifically, patients with this condition show increased levels of saturated fatty acids, cholesterol, total sphingolipids, and sphingomyelin [51]. These changes lead to reduced membrane fluidity, increased stiffness, and diminished erythrocyte deformability. Particularly important is the

Важливо відзначити, що ліпідний профіль крові змінюється з віком, і у довгожителів спостерігається специфічний характерний склад жирних кислот, зокрема вищий вміст мононенасичених жирних кислот, який, ймовірно, пов'язаний з їхнім захисним ефектом проти оксидативного стресу та запалення [50]. Мононенасичені жирні кислоти мають відомий мембрано-протекторний ефект, зберігаючи плинність мембран і знижуючи ризик пероксидного окиснення ліпідів, що може бути одним із факторів, що сприяють довголіттю та зменшенню ризику розвитку вікових захворювань, включаючи серцево-судинні та нейродегенеративні.

Цукровий діабет 2-го типу супроводжується вираженими порушеннями ліпідного складу еритроцитів, що було підтверджено низкою досліджень. Зокрема, у пацієнтів із цим захворюванням виявлено підвищення вмісту насичених жирних кислот, холестерину, загальних сфінголіпідів та сфінгом'єліну [51]. Ці зміни призводять до зменшення плинності мембран, підвищення їхньої жорсткості та зниження здатності еритроцитів до деформації. Особливо важливим є збільшення частки холестерину у мембранах та підвищення співвідношення холестерину до фосфоліпідів, що є добре відомим чинником, який сприяє ущільненню бішару, зменшенню його плинності та підвищенню стійкості до механічного стресу, але водночас знижує адаптивні властивості клітин [49, 52]. У контексті цукрового діабету 2-го типу ці порушення мають клінічно важливі наслідки, оскільки знижена деформабельність еритроцитів погіршує їхню здатність проходити через капіляри, що, у свою чергу, сприяє розвитку тканинної гіпоксії, мікроциркуляторних ускладнень та посилює ризик серцево-судинних подій.

Отже, зміни плинності мембран еритроцитів, зумовлені порушеннями ліпідного складу при цукровому діабеті 2-го типу, можуть виступати як важливий маркер і фактор ризику, що відображає не лише метаболічний статус пацієнтів, але й їх схильність до розвитку ускладнень. Подальше дослідження цього питання має велике значення для пошуку нових підходів до діагностики та персоналізованої терапії пацієнтів із метаболічними порушеннями.

4. Інфекційні хвороби (SARS-CoV-2) та вплив на функціональність еритроцитів

У сучасних дослідженнях значну увагу привертає вплив вірусних інфекцій, зокрема інфекції, спричиненої вірусом SARS-CoV-2, на системний ліпідний обмін та функціональний стан клітин крові. У роботах, присвячених аналізу патогенезу COVID-19, було встановлено, що під час цього захворювання відбувається істотне підвищення концентрацій поліненасичених жирних кислот у плазмі крові, що вказує на порушення ліпідного гомеостазу та активацію запальних механізмів [31, 53]. Особливої уваги заслуговує встановлений зв'язок між активацією ферменту фосфоліпази A2 (*phospholipase A2* – PLA2), що є ключовим компонентом каскаду метаболізму фосфоліпідів, і підвищенням рівня поліненасичених жирних кислот у крові пацієнтів із COVID-19 [53, 54]. Функціональна активність PLA2 є важливою для реплікації вірусу SARS-CoV-2, оскільки фермент каталізує гідроліз фосфоліпідів мембран з утворенням лізофосфоліпідів

increase in membrane cholesterol content and the elevated cholesterol-to-phospholipid ratio – well-known factors that contribute to bilayer condensation, decreased fluidity, and increased resistance to mechanical stress, while simultaneously reducing the adaptive properties of cells [49, 52]. In the context of type 2 diabetes, these alterations have clinically significant consequences, as reduced erythrocyte deformability impairs their ability to pass through capillaries, thereby promoting tissue hypoxia, microcirculatory complications, and an increased risk of cardiovascular events.

Thus, alterations in erythrocyte membrane fluidity resulting from lipid composition disturbances in type 2 diabetes may serve as an important marker and risk factor, reflecting not only the patients' metabolic status but also their susceptibility to complications. Further investigation of this issue is of great importance for the development of new approaches to diagnosis and personalized therapy in patients with metabolic disorders.

4. Infectious Diseases (SARS-CoV-2) and the Impact on Erythrocyte Functionality

In contemporary research, significant attention is given to the impact of viral infections, particularly SARS-CoV-2, on systemic lipid metabolism and the functional state of blood cells. Studies analyzing the pathogenesis of COVID-19 have revealed a substantial increase in the concentration of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in blood plasma during the disease, indicating disruption of lipid homeostasis and activation of inflammatory mechanisms [31, 53]. A noteworthy finding is the established link between the activation of the enzyme phospholipase A2 (PLA2) – a key component of the phospholipid metabolism cascade – and elevated levels of PUFAs in the blood of patients with COVID-19 [53, 54].

The functional activity of PLA2 is crucial for the replication of SARS-CoV-2, as the enzyme catalyzes the hydrolysis of membrane phospholipids, producing lysophospholipids and free fatty acids. These products may be utilized by the virus to form new viral particles and

та вільних жирних кислот, які можуть бути використані вірусом для формування нових вірусних частинок та підтримання інфекційного процесу. Підвищений рівень поліненасичених жирних кислот, що супроводжує активацію PLA2, не лише відображає метаболічну перебудову клітини під час вірусної інфекції, а й створює сприятливі умови для розвитку запального процесу, підвищення оксидативного стресу та порушення бар'єрної функції клітинних мембран.

Ці дані мають важливе клінічне значення, оскільки свідчать про потенційну можливість терапевтичного впливу на патогенетичні механізми COVID-19 шляхом інгібування активності PLA2. Зокрема, фармакологічне пригнічення цього ферменту може сприяти зниженню тяжкості перебігу захворювання, обмежуючи реплікацію вірусу та зменшуючи системну запальну відповідь [53]. Таким чином, порушення ліпідного метаболізму, зокрема зміни у профілі жирних кислот, що виникають під впливом інфекційних агентів, мають системний характер і можуть суттєво впливати як на перебіг інфекції, так і на загальний стан організму, включаючи гомеостаз клітин крові.

Варто також підкреслити, що зміни у складі мембран еритроцитів можуть бути не лише наслідком патологічних процесів, але й виникати у відповідь на фізіологічні стресові фактори, зокрема під впливом фізичних навантажень. Під час інтенсивних фізичних вправ відбувається збільшення як механічного навантаження на клітини крові, що зумовлене зсувними силами кровотоку, так і оксидативного стресу, спричиненого підвищенням утворенням реактивних форм кисню. Проте характер і вираженість цих змін залежать від тривалості та інтенсивності навантаження. Так, короткочасні максимальні навантаження, що супроводжуються високим рівнем фізичного напруження, як правило, не призводять до утворення мікроезистул у плазмі крові [55, 56]. Аналогічно, тривалі аеробні навантаження середньої інтенсивності, наприклад біг на 10 км, не супроводжуються істотним підвищенням маркерів еритроцитозу у добре тренуваних осіб [57], що свідчить про наявність адаптаційних механізмів, які забезпечують підтримку стабільності еритроцитарної мембрани навіть в умовах значного фізіологічного стресу.

Водночас високоінтенсивні інтервальні навантаження, зокрема 30-хвилинне велотестування, асоціюються з помітним підвищенням вмісту мікрочастинок у крові навіть у спортсменів з високим рівнем тренуваності [58]. Це свідчить про існування критичного порогу фізичного стресу, при перевищенні якого компенсаторні можливості еритроцитів вичерпуються, що призводить до активації програмованої загибелі клітин та вивільнення мікрочастинок у системний кровотік. Аналіз змін ліпідного складу еритроцитів після інтенсивних фізичних навантажень показав зниження рівня низки ліпідів, зокрема лізофосфатидилхоліну LPC(18:1), фосфатидилхоліну PC(36:5), сфінгомієліну SM(42:2), лізофосфатидилхоліну LPC(18:3) та LPC(20:5) [31, 36]. Цікаво, що ці ліпіди здебільшого містять поліненасичені жирні хвости, що вказує на специфічну активацію метаболічних шляхів, асоційованих зі стресовою відповіддю еритроцитів на фізіологічні навантаження.

Отже, аналіз змін ліпідного складу еритроцитів у відповідь на інфекційні та фізіологічні фактори

maintain the infectious process. The increased levels of PUFAs associated with PLA2 activation not only reflect a metabolic shift in host cells during viral infection but also contribute to the development of inflammation, elevated oxidative stress, and compromised barrier function of cellular membranes.

These findings are of clinical importance, as they highlight the potential for therapeutic intervention in the pathogenic mechanisms of COVID-19 by inhibiting PLA2 activity. Pharmacological suppression of this enzyme could help reduce disease severity by limiting viral replication and attenuating systemic inflammatory responses [53]. Therefore, lipid metabolism disruptions—particularly changes in fatty acid profiles induced by infectious agents—have systemic effects and may significantly influence both the course of the infection and overall physiological balance, including blood cell homeostasis.

It is also important to emphasize that changes in erythrocyte membrane composition may result not only from pathological processes but also from physiological stressors, such as physical exercise. During intense physical activity, blood cells are subjected to increased mechanical stress caused by shear forces in circulation, as well as oxidative stress due to elevated production of reactive oxygen species. However, the nature and extent of these changes depend on the duration and intensity of the exercise.

For example, short-term maximal exertion, accompanied by high physical stress, typically does not lead to the formation of microvesicles in blood plasma [55, 56]. Similarly, prolonged moderate-intensity aerobic exercise—such as a 10 km run—does not significantly increase markers of eryptosis in well-trained individuals [57], suggesting the presence of adaptive mechanisms that preserve erythrocyte membrane stability even under substantial physiological stress.

In contrast, high-intensity interval training—such as 30-minute cycling tests—has been associated with a marked increase in the concentration of circulating microparticles, even in highly trained athletes [58]. This indicates the existence of a critical threshold of physical stress, beyond which erythrocyte compensatory capacities are exhausted, resulting in the activation of programmed cell death and the release of microparticles into the bloodstream.

Analysis of erythrocyte lipid composition following intense physical activity has demonstrated a reduction in several lipids, including lysophosphatidylcholine LPC(18:1), phosphatidylcholine PC(36:5), sphingomyelin SM(42:2), and lysophosphatidylcholines LPC(18:3) and LPC(20:5) [31, 36]. Interestingly, these lipids predominantly contain polyunsaturated fatty acid tails, indicating specific activation of metabolic pathways linked to the erythrocytic stress response to physiological loading.

Thus, the analysis of changes in the lipid composition of erythrocytes in response to infectious and physiological factors provides deeper insight into the mechanisms of their adaptation and maladaptation under stress conditions. These findings emphasize the importance of further investigation into the metabolic characteristics of erythrocytes as a potential target for the prevention and treatment of diseases associated with systemic homeostasis disturbances.

дозволяє краще зрозуміти механізми їх адаптації та дезадаптації у стресових умовах. Ці дані підкреслюють важливість подальшого вивчення метаболічних характеристик еритроцитів як потенційної мішені для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з порушеннями системного гомеостазу.

5. Вплив старіння та супутніх патологій на стан еритроцитів

Підвищення в'язкості крові, посилена агрегація еритроцитів, модифікація білка band 3, порушення реологічних властивостей крові та зниження ефективності транспортної функції еритроцитів є добре задокументованими характеристиками фізіологічного старіння крові та циркуляторної системи [45, 59–61]. Ці зміни, що розвиваються поступово впродовж життя, відображають складний процес структурно-функціональної перебудови еритроцитарної мембрани, а також зниження активності метаболічних шляхів, відповідальних за підтримку нормальної деформабельності клітин, їх антиоксидантного захисту та здатності до ефективного транспорту газів. Зокрема, модифікація білка band 3, який є одним із ключових структурних компонентів цитоскелета та бере участь у регуляції іонного транспорту через мембрану, була пов'язана з підвищенням схильності еритроцитів до агрегації, активацією каскадів окисного стресу та формуванням імуногенних неоепітопів, що стимулюють кліренс клітин через ретикулоендотеліальну систему [60]. Порушення реології крові, що включає підвищення в'язкості та зниження деформабельності еритроцитів, обмежує їх здатність до проходження через вузькі капіляри, що, у свою чергу, зменшує ефективність оксигенації тканин. Додатково, зниження транспортної функції еритроцитів, яке проявляється у зменшенні здатності до перенесення кисню та вуглекислого газу, сприяє розвитку тканинної гіпоксії, що є особливо небезпечним у літньому віці [45, 61, 62].

Критично важливою є взаємодія цих змін із додатковими несприятливими факторами, такими як супутні хронічні захворювання, метаболічні порушення, вплив лікарських препаратів, гіподинамія, куріння або порушення дієти, що часто супроводжують процес старіння. За наявності таких чинників пошкоджені еритроцити стають ще більш вразливими до подальших ушкоджень. Зокрема, накопичення пошкоджених еритроцитів у системному кровотоці у літньому віці значно підвищує ризик розвитку гіпоксемічних та гіпоксичних станів, що можуть загрожувати життю [45, 62]. Порушення реологічних властивостей крові, що поєднується із зниженням функціональної здатності еритроцитів до транспорту газів, створює умови для розвитку тканинної гіпоксії навіть у відсутності явних кардіореспіраторних захворювань. Це особливо небезпечно для осіб літнього віку, оскільки компенсаторні можливості їхньої серцево-судинної системи вже обмежені, а здатність організму до адаптації до стресових факторів – значно знижена.

Таким чином, фізіологічне старіння еритроцитів супроводжується комплексом морфологічних та функціональних змін, що створюють передумови для розвитку гіпоксемії та гіпоксії, особливо за наявності додаткових стресових впливів. Ці процеси мають

5. The Impact of Aging and Comorbidities on the Condition of Erythrocytes

Increased blood viscosity, enhanced erythrocyte aggregation, band 3 protein modification, impaired rheological properties of blood, and reduced efficiency of the erythrocyte transport function are well-documented features of physiological aging of the blood and circulatory system [45, 59–61]. These progressive changes reflect a complex process of structural and functional remodeling of the erythrocyte membrane, as well as a decline in the activity of metabolic pathways responsible for maintaining normal cell deformability, antioxidant defense, and efficient gas transport. In particular, the modification of band 3 protein – a key structural component of the cytoskeleton involved in regulating ion transport across the membrane – has been linked to increased erythrocyte aggregation, activation of oxidative stress cascades, and the formation of immunogenic neoepitopes that stimulate cell clearance by the reticuloendothelial system [60].

Impairment of blood rheology, including increased viscosity and reduced erythrocyte deformability, limits their ability to pass through narrow capillaries, thereby decreasing tissue oxygenation efficiency. Additionally, a decline in the transport function of erythrocytes, manifested by reduced capacity to carry oxygen and carbon dioxide, contributes to tissue hypoxia, which is particularly dangerous in the elderly [45, 61, 62].

Critically important is the interaction of these changes with additional adverse factors such as chronic comorbid conditions, metabolic disturbances, the effects of medications, physical inactivity, smoking, or poor dietary habits – all commonly accompanying the aging process. In the presence of these factors, damaged erythrocytes become even more susceptible to further injury. Specifically, the accumulation of damaged erythrocytes in the systemic circulation in older adults significantly increases the risk of developing hypoxemic and hypoxic conditions that may be life-threatening [45, 62]. Impaired blood rheology combined with reduced functional capacity of erythrocytes for gas transport creates conditions for tissue hypoxia even in the absence of overt cardiorespiratory diseases. This is particularly dangerous for elderly individuals, as the compensatory capacity of their cardiovascular system is already limited, and the body's ability to adapt to stressors is significantly reduced.

Thus, the physiological aging of erythrocytes is accompanied by a complex of morphological and functional changes that predispose to the development of hypoxemia and hypoxia, especially in the presence of additional stressors. These processes are of great clinical importance, as they can exacerbate the course of comorbid diseases and increase the risk of fatal complications, making the study of erythrocyte function in aging a critical focus of contemporary research.

велике клінічне значення, оскільки можуть обтяжувати перебіг супутніх захворювань і підвищувати ризик летальних ускладнень, що робить вивчення змін еритроцитарної функції при старінні важливим напрямком сучасних досліджень.

6. Збереження функціональності еритроцитів: перспективи кріоконсервації

На сьогодні не існує повноцінної альтернативи застосуванню препаратів крові для проведення ефективної реанімаційної терапії у пацієнтів після травм та масивної крововтрати. Ця аксіома залишається актуальною, незважаючи на досягнення сучасної трансфузіології та розвиток штучних замінників крові, оскільки жоден із доступних фармакологічних або колоїдно-кристалоїдних засобів не здатен повною мірою відтворити склад, властивості та функціональні можливості донорської крові. Накопичений протягом останніх років досвід проведення реанімаційних заходів у військових конфліктах та екстрених ситуаціях цивільного характеру переконливо демонструє переваги застосування компонентів крові у співвідношеннях, що наближаються до фізіологічного складу відновленої цільної крові [63–65]. Зокрема, таке збалансоване співвідношення компонентів дозволяє забезпечити оптимальний об'єм циркулюючої рідини, підтримку оксигенації тканин, ефективний гемостаз та попередження розвитку коагулопатії, що є одним із ключових ускладнень масивної крововтрати.

Особливий інтерес викликають потенційні переваги застосування цільної крові для проведення реанімаційних заходів. Встановлено, що використання цільної крові має виражений гемостатичний ефект завдяки збалансованому вмісту тромбоцитів, факторів згортання, еритроцитів і плазми, що забезпечує ефективне відновлення цілісності судинного русла та зупинку кровотечі [66, 67]. Крім того, застосування цільної крові дозволяє значно зменшити загальні обсяги інфузійної терапії, знижуючи потребу в додатковому введенні окремих компонентів крові або кристалоїдних розчинів [68]. Це має особливе клінічне значення, оскільки надлишкова інфузія кристалоїдів або окремих компонентів крові може призводити до гемодилуції, посилення коагулопатії та підвищення ризику розвитку поліорганної недостатності.

Актуальні дані свідчать, що саме досвід застосування цільної крові у військовій медицині, зокрема в умовах обмежених ресурсів та високої частоти тяжких поранень, став потужним стимулом для відновлення інтересу до використання цього методу у цивільних закладах охорони здоров'я [9, 10, 63]. Результати проведених досліджень підтверджують доцільність впровадження стратегій реанімації з використанням цільної крові як ефективного засобу для стабілізації пацієнтів із критичними станами, зокрема при травмах та масивних кровотечах. Цей підхід дозволяє не лише оптимізувати об'єм замісної терапії, але й сприяє більш швидкій нормалізації гемодинаміки та відновленню кисневого транспорту, що критично важливо для зниження летальності та профілактики ускладнень у пацієнтів із тяжкою травмою.

Банки крові забезпечують медичні заклади донорською кров'ю, яка зазвичай представлена переважно

6. Preserving Erythrocyte Functionality: Prospects of Cryopreservation

Currently, there is no full alternative to the use of blood products for effective resuscitation therapy in patients after trauma and massive hemorrhage. This remains true despite significant advances in transfusion medicine and the development of artificial blood substitutes, as none of the available pharmacological or colloid-crystalloid solutions can fully replicate the composition, properties, and functional capabilities of donor blood. Experience accumulated over recent years in military conflicts and civilian emergency situations clearly demonstrates the superiority of using blood components in ratios that approximate the physiological composition of whole blood [63–65]. Such balanced ratios ensure optimal circulating volume, tissue oxygenation, effective hemostasis, and prevention of coagulopathy, which is a key complication of massive blood loss.

Particular attention has been drawn to the potential advantages of using whole blood in resuscitation. It has been shown that whole blood provides a pronounced hemostatic effect due to the balanced content of platelets, coagulation factors, erythrocytes, and plasma, ensuring the rapid restoration of vascular integrity and control of bleeding [66, 67]. Moreover, the use of whole blood significantly reduces the overall volume of infusion therapy required, minimizing the need for additional administration of individual blood components or crystalloid solutions [68]. This has notable clinical relevance, as excessive infusion of crystalloids or separate blood components can lead to hemodilution, worsening coagulopathy, and an increased risk of multiple organ failure.

Recent data suggest that the military's use of whole blood, particularly under resource-limited conditions and in high rates of severe injury, has reignited interest in this approach within civilian healthcare systems [9, 10, 63]. Studies support the implementation of whole blood resuscitation strategies as an effective method for stabilizing critically ill patients, especially in trauma and hemorrhagic shock. This approach not only optimizes replacement volume but also contributes to faster hemodynamic stabilization and restoration of oxygen transport, which is crucial for reducing mortality and preventing complications in severely injured patients.

Blood banks typically supply donor blood in the form of red blood cell (RBC) units, primarily used for treating acute or chronic blood loss in trauma, surgery, or chemotherapy. However, RBC storage is limited by the physicochemical properties of erythrocytes and by transfusion safety standards. For example, according to the guidelines of the UK's National Health Service, the shelf life of refrigerated packed RBCs is limited to 35 days, after which the cells lose their functional activity and become unsuitable for safe transfusion [69]. This limitation poses significant challenges to ensuring a stable blood supply, particularly in remote areas, during emergencies, or in cases of mass casualty events.

еритроцитарною масою, що використовується для лікування пацієнтів із гострою або хронічною крововтратою, включаючи випадки травм, хірургічних втручань та проведення хіміотерапії. Однак, зберігання крові має обмеження, визначені фізіко-хімічними властивостями еритроцитів і стандартами трансфузіологічної практики. Наприклад, згідно з рекомендаціями Національної служби охорони здоров'я Великої Британії, термін придатності консервованої еритроцитарної маси при холодильному зберіганні обмежується 35 днями, після чого клітини втрачають функціональну активність і стають непридатними для безпечного використання [69]. Ця обмеженість створює значні виклики в забезпеченні стабільного постачання крові, особливо у віддалених регіонах, під час надзвичайних ситуацій або у випадках масових травм.

Кріоконсервована кров, як було показано, зберігає функціональні властивості, порівнянні зі свіжою кров'ю [70], що робить цей підхід перспективним для тривалого зберігання та транспортування еритроцитарної маси. Кріоконсервування дозволяє значно продовжити термін зберігання еритроцитів, потенційно – до невизначеного періоду, що відкриває можливості для створення резервів крові, особливо у віддалених або важкодоступних районах. Такий підхід також є надзвичайно важливим під час кризових ситуацій, коли донорська активність різко знижується або порушується логістика постачання, наприклад, під час стихійних лих або воєнних дій. Окрім клінічного використання, кріоконсервовані еритроцити мають значення у діагностичних лабораторіях [69].

Кріоконсервація – це технологічний процес збереження життєздатності клітин та тканин за допомогою наднизьких температур, зазвичай у діапазоні від -80°C до -196°C , що забезпечує глибоке заморожування біологічних об'єктів [71, 72]. Застосування кріоконсервації дозволяє значно уповільнити або повністю зупинити метаболічні процеси у клітинах, включаючи еритроцити, що суттєво подовжує термін їх зберігання без втрати функціональних властивостей. Такий підхід має ключове значення для створення стратегічних запасів крові, особливо у військовій медицині, під час надзвичайних ситуацій, у віддалених районах або в умовах обмеженого донорського ресурсу. Проте, незважаючи на очевидні переваги, кріоконсервація пов'язана з низкою критичних проблем, що обмежують її широке застосування у рутинній клінічній практиці.

Одним із основних факторів ушкодження клітин під час кріоконсервації є процес утворення льоду, який чинить руйнівний вплив на клітинні структури через два основних механізми: осмотичне пошкодження та механічне руйнування. Осмотичне пошкодження виникає внаслідок формування кристалів льоду у позаклітинному середовищі. Цей процес призводить до підвищення осмотичного тиску та стимулює вихід води з клітини, що спричиняє її надмірне стискання, дегідратацію та потенційне порушення цілісності мембрани. Такий тип ушкодження особливо небезпечний для клітин із високим вмістом води, зокрема для еритроцитів. Механічне пошкодження, у свою чергу, зумовлене утворенням внутрішньоклітинного льоду (*intracellular ice formation* – IIF), яке зазвичай виникає через затримку води в цитоплазмі під час швидкого заморожування.

In this context, cryopreservation emerges as a promising solution for extending the storage life of erythrocytes while preserving their structural and functional properties. Cryopreservation enables the long-term storage of RBCs at ultra-low temperatures but is challenged by factors such as membrane damage, oxidative stress, and ice crystal formation. Although glycerol is the standard cryoprotectant, its use is associated with labor-intensive deglycerolization protocols before transfusion and possible residual membrane dysfunctions.

Emerging cryobiological techniques such as vitrification, use of low-toxicity cryoprotectants, antioxidant-enriched freezing media, and nanocarrier-based delivery systems – are actively being investigated to minimize cryoinjury and improve post-thaw cell viability. These strategies aim to preserve essential erythrocyte characteristics, such as membrane fluidity, deformability, oxygen-carrying capacity, and ion transport, thus broadening the utility of cryopreserved RBCs in both civilian and military settings.

In conclusion, whole blood transfusion and cryopreservation of erythrocytes represent complementary strategies for preserving red blood cell functionality under both acute and long-term conditions. Ongoing research aimed at optimizing these approaches holds promise for improving outcomes in trauma care, emergency medicine, and transfusion services, especially in resource-constrained environments.

Cryopreserved blood has been shown to retain functional properties comparable to those of fresh blood [7], making this approach highly promising for long-term storage and transportation of red blood cell (RBC) units. Cryopreservation significantly extends the shelf life of erythrocytes – potentially indefinitely – thereby enabling the establishment of strategic blood reserves, particularly in remote or hard-to-reach areas. This approach is especially valuable during crises when donor activity declines sharply or logistical supply chains are disrupted, such as in natural disasters or armed conflicts. Beyond clinical use, cryopreserved erythrocytes are also relevant in diagnostic laboratories [69].

Cryopreservation is a biotechnological process that preserves the viability of cells and tissues at ultra-low temperatures, typically ranging from -80°C to -196°C , allowing for deep freezing of biological specimens [71, 72]. This method substantially slows down or entirely halts metabolic processes in cells, including erythrocytes, thereby prolonging their shelf life without compromising their functional properties. Such a strategy is critical for developing strategic blood stocks, particularly in military medicine, emergency scenarios, isolated regions, or under limited donor availability. However, despite its clear advantages, cryopreservation is associated with several critical limitations that restrict its routine clinical application.

One of the primary causes of cell damage during cryopreservation is ice formation, which exerts destructive effects on cellular structures via two major mechanisms: osmotic injury and mechanical damage. Osmotic injury results from the formation of extracellular ice crystals, which increase osmotic pressure and draw water out of the cell. This leads to excessive shrinkage, dehydration, and potential membrane disruption an especially severe issue

Формування кристалів льоду всередині клітини, а також їх перекристалізація під час відтавання, можуть призводити до розриву мембрани, ушкодження цитоскелета та деструкції клітинних органел, що в сукупності зумовлює високу частоту загибелі клітин після циклів заморожування-відтавання [71, 73, 74].

Окрім механічних ушкоджень, у сучасних дослідженнях все більше уваги приділяється впливу оксидативного стресу на клітини під час кріоконсервації. Встановлено, що надлишкове утворення АФК є додатковим критичним фактором, який посилює ушкодження клітинних структур під час заморожування та відтавання [75]. Під впливом оксидативного стресу відбувається ушкодження біомолекул, зокрема ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Перекисне окиснення ліпідів є однією з основних реакцій, що призводить до порушення цілісності мембран і зміни їхніх біофізичних властивостей. Ушкодження білків супроводжується втратою їх функціональної активності, а пошкодження ДНК – мутаціями та порушенням генетичної стабільності клітин [71, 76]. Накопичення АФК під час циклів заморожування-відтавання також може ініціювати активацію апоптозу або некрозу, що в сукупності значно знижує життєздатність клітин після кріоконсервації.

Ключовим технологічним аспектом кріоконсервування клітин будь-якого типу є застосування кріопротекторів, які забезпечують захист клітинної структури від ушкоджень, спричинених утворенням льодових кристалів, осмотичним стресом та дегідратацією під час заморожування. Використання кріопротекторів потребує ретельного балансу між захисною дією та потенційною цитотоксичністю, оскільки більшість з них, зокрема диметилсульфоксид (ДМСО), є органічними розчинниками, що можуть порушувати цілісність клітинних мембран [71, 72]. У сучасній практиці кріоконсервування еритроцитів застосовують розчин гліцерину, який необхідно вводити поступово, щоб запобігти осмотичному шоку клітин. Перед використанням кріоконсервованої крові для переливання необхідне ретельне відмивання гліцерину, що зазвичай проводиться із застосуванням автоматизованих систем. Ці системи поступово знижують концентрацію гліцерину у середовищі, забезпечуючи його дифузію з клітин зі швидкістю, що не спричиняє додаткового осмотичного навантаження. Процедура дегліцеринізації є трудомісткою і триває від 30 до 60 хвилин на одну одиницю крові об'ємом 475 мл [79], що створює серйозні логістичні труднощі в умовах різкого підвищення потреби у крові, наприклад, під час стихійних лих або бойових дій [69].

Хоча застосування диметилсульфоксиду для кріоконсервування еритроцитів вивчалось, особливо у контексті зберігання крові різних видів тварин [80], його використання для людських еритроцитів не стало широко поширеним. Це пов'язано як із відомою цитотоксичністю ДМСО [81, 82], так і з питаннями ефективності, оскільки попри більш швидке вимивання ДМСО порівняно з гліцерином, що зумовлено його високою проникністю через мембрани та нижчими робочими концентраціями [80, 83], його застосування не продемонструвало суттєвих переваг у клінічних умовах. Однак слід зазначити, що у ветеринарній практиці ДМСО показав ефективність для кріоконсервування еритроцитів деяких видів тварин, що підкреслює потенціал його використання у спеціалізованих галузях [69, 80].

for cells with high water content, such as erythrocytes. Mechanical damage, on the other hand, is caused by intracellular ice formation (IIF), typically triggered when water remains trapped in the cytoplasm during rapid cooling. The formation and recrystallization of intracellular ice during thawing can rupture membranes, damage the cytoskeleton, and destroy intracellular organelles-factors that contribute to high rates of cell death following freeze-thaw cycles [71, 73, 74].

In addition to mechanical damage, recent research has increasingly focused on the role of oxidative stress during cryopreservation. Excessive generation of reactive oxygen species (ROS) is now recognized as a critical factor that exacerbates cellular damage during freezing and thawing [75]. Oxidative stress induces injury to biomolecules, including lipids, proteins, and nucleic acids. Lipid peroxidation disrupts membrane integrity and alters biophysical membrane properties, while protein oxidation leads to functional loss, and DNA damage compromises genetic stability [71, 76]. Furthermore, the accumulation of ROS during cryopreservation cycles may trigger apoptotic or necrotic pathways, collectively reducing post-thaw cell viability.

These findings emphasize the need for continued innovation in cryoprotective strategies. Current directions in cryobiology include the development of low-toxicity cryoprotectants, antioxidant-enriched cryopreservation media, and controlled-rate freezing and thawing protocols to minimize both osmotic and oxidative stress. Moreover, vitrification techniques – which eliminate ice formation entirely – are being explored as a potential solution to improve cell survival and functional recovery after thawing.

In conclusion, while cryopreservation presents a powerful method for long-term erythrocyte storage, its widespread adoption in clinical settings is contingent on overcoming key biophysical and biochemical challenges. Optimizing preservation techniques to maintain erythrocyte viability and functionality will be crucial for ensuring the availability of high-quality blood supplies in diverse medical and logistical contexts.

A key technological aspect of cryopreservation for any cell type is the use of cryoprotectants, which safeguard cellular structures from damage caused by ice crystal formation, osmotic stress, and dehydration during freezing. The use of cryoprotectants requires careful balancing between protective efficacy and potential cytotoxicity, as most cryoprotectants – such as dimethyl sulfoxide (DMSO) – are organic solvents that may disrupt cell membrane integrity [71, 72]. In current erythrocyte cryopreservation practices, glycerol is the most commonly used cryoprotectant. It must be introduced gradually to avoid osmotic shock to the cells. Before transfusion, the glycerol must be carefully removed through deglycerolization, typically performed using automated systems that gradually reduce extracellular glycerol concentrations. This controlled reduction facilitates diffusion of glycerol out of the cells at a rate that avoids additional osmotic stress. The deglycerolization process is labor-intensive and time-consuming, taking 30 to 60 minutes per 475 mL blood unit [79], creating significant logistical challenges during periods of sudden blood demand, such as in natural disasters or armed conflicts [69].

Таким чином, кріоконсервування еритроцитів залишається важливим напрямком розвитку трансфузійної медицини, що потребує подальшого вдосконалення технологій, спрямованих на оптимізацію складу кріопротекторів, скорочення часу підготовки крові до використання та зниження цитотоксичності збережених клітин. Це особливо актуально у контексті забезпечення стабільного постачання крові у віддалених районах, під час надзвичайних ситуацій та для створення резервів крові стратегічного призначення.

Вивчення змін мембрани еритроцитів при кріоконсервуванні є надзвичайно важливим, оскільки процес заморожування та відтавання супроводжується комплексом фізико-хімічних ушкоджень, що включають осмотичний та механічний стрес, а також окиснювальні модифікації ліпідів та білків. Відомо, що під час заморожування мембрани еритроцитів зазнають значних структурних перебудов: змінюється їх плинність, порушується цілісність ліпідного бішару, а білкові компоненти можуть втрачати здатність до взаємодії з цитоскелетом, що призводить до зниження деформабельності клітин і підвищення ризику гемолізу після відтавання. Накопичені дослідження показують, що кріоконсервовані еритроцити, навіть після ретельної дегліцеринізації, можуть мати змінені реологічні властивості, що впливає на їхню ефективність у транспортуванні кисню та проходженні через мікросудини. У цьому контексті особливої уваги потребує вивчення молекулярних механізмів порушення мембранного гомеостазу під час кріоконсервування, оптимізація складу кріопротекторів, методів заморожування та відтавання, а також розробка підходів для зниження оксидативного стресу. Розуміння цих аспектів має принципове значення для підвищення ефективності та безпеки трансфузійної терапії, а також для створення надійних стратегічних запасів крові у медичних закладах.

Although DMSO has been investigated as a cryoprotectant for erythrocytes – particularly in the context of preserving blood from various animal species [80] – its use for human erythrocytes has not gained widespread acceptance. This is due to the well-documented cytotoxicity of DMSO [81, 82] and concerns regarding its clinical efficacy. While DMSO is removed faster than glycerol due to its high membrane permeability and lower working concentrations [80, 83], it has not demonstrated clear clinical advantages over glycerol. Nevertheless, in veterinary practice, DMSO has shown effectiveness in cryopreserving red blood cells from certain animal species, highlighting its potential utility in specialized fields [69, 80].

Thus, erythrocyte cryopreservation remains a critical area in the advancement of transfusion medicine, requiring further technological improvement aimed at optimizing cryoprotectant formulations, reducing blood preparation times, and minimizing cytotoxicity. These improvements are particularly relevant for ensuring stable blood supplies in remote regions, during emergencies, and for the creation of strategic blood reserves.

Studying erythrocyte membrane changes during cryopreservation is of paramount importance, as the freeze-thaw process induces a range of physicochemical injuries, including osmotic and mechanical stress, as well as oxidative modifications of lipids and proteins. During freezing, erythrocyte membranes undergo significant structural rearrangements: membrane fluidity changes, lipid bilayer integrity is disrupted, and protein components may lose their capacity to interact with the cytoskeleton. These alterations reduce cell deformability and increase the risk of hemolysis upon thawing. Accumulated research indicates that even after careful deglycerolization, cryopreserved erythrocytes may exhibit altered rheological properties, which can impair their oxygen-transport capacity and ability to navigate through microvasculature.

In this context, special attention must be given to investigating the molecular mechanisms underlying membrane homeostasis disruption during cryopreservation. Key areas of focus include optimizing cryoprotectant composition, refining freezing and thawing protocols, and developing strategies to mitigate oxidative stress. Understanding these aspects is essential for improving the efficacy and safety of transfusion therapy and for establishing reliable strategic blood reserves in healthcare systems.

ВИСНОВКИ

Деформованість еритроцитів визначається їхньою морфологією, біофізичними властивостями мембрани та цитоскелету. Порушення цих параметрів, зокрема під впливом оксидативного стресу, змін ліпідного складу або механічного навантаження, знижують гнучкість клітин, що призводить до порушення мікроциркуляції, розвитку гіпоксії та прогресування системних патологій.

Ліпідний склад мембран еритроцитів є важливим фактором, що визначає їх плинність, стійкість до механічного стресу та адаптацію до умов мікросудинного русла. Зміни у співвідношенні насичених і ненасичених жирних кислот, зниження рівня холестерину або підвищення ω -6/ ω -3 можуть призводити до втрати

CONCLUSIONS

Erythrocyte deformability is determined by their morphology, as well as the biophysical properties of their membranes and cytoskeleton. Disruption of these parameters – due to oxidative stress, alterations in lipid composition, or mechanical stress – reduces cell flexibility. This leads to impaired microcirculation, the development of hypoxia, and the progression of systemic pathologies.

The lipid composition of erythrocyte membranes plays a crucial role in determining membrane fluidity, mechanical resilience, and the cells' ability to adapt to the microvascular environment. Changes in the ratio of saturated to unsaturated fatty acids, reduced cholesterol levels, or an increased ω -6/ ω -3 ratio can lead to a loss of

пластичності мембран і активації патологічних процесів, включно з еритроцитозом.

Патологічні стани (цукровий діабет, гіпертензія, нейродегенеративні захворювання, SARS-CoV-2) супроводжуються змінами біофізичних характеристик еритроцитів: зниженням деформабельності, плинності мембран, підвищенням жорсткості та активацією каскаду клітинної смерті. Ці зміни посилюють системний оксидативний стрес і формують передумови для розвитку мікроциркуляторної недостатності та тканинної гіпоксії.

Кріоконсервування еритроцитів є перспективним методом тривалого зберігання клітин, проте супроводжується ризиком механічних, осмотичних та оксидативних ушкоджень мембран. Подальші дослідження мають бути спрямовані на оптимізацію складу кріопротекторів, методів заморожування та зниження оксидативного стресу для підвищення ефективності трансфузійної терапії.

membrane plasticity and trigger pathological processes, including eryptosis.

Pathological conditions such as diabetes mellitus, hypertension, neurodegenerative diseases, and SARS-CoV-2 infection are associated with altered biophysical characteristics of erythrocytes. These include decreased deformability and membrane fluidity, increased stiffness, and activation of the cell death cascade. Such changes exacerbate systemic oxidative stress and contribute to the development of microcirculatory insufficiency and tissue hypoxia.

Erythrocyte cryopreservation is a promising method for long-term storage of red blood cells; however, it carries risks of mechanical, osmotic, and oxidative damage to the membrane. Further research should focus on optimizing cryoprotectant formulations, improving freezing protocols, and minimizing oxidative stress to enhance the safety and efficacy of transfusion therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Barshtein G., Pajic-Lijakovic I., Gural A. Deformability of stored red blood cells. *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. 722896. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.722896>
2. Stevenson A., Lopez D., Khoo P., Kalaria R.N., Mukaetova-Ladinska E.B. Exploring erythrocytes as blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. Vol. 60, № 3. P. 845–857. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170363>
3. Mukherjee R., Saha M., Routray A., Chakraborty C. Nanoscale surface characterization of human erythrocytes by atomic force microscopy: a critical review. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2015. Vol. 14, № 6. P. 625–633. DOI: <https://doi.org/10.1109/TNB.2015.2424674>
4. Loyola-Leyva A., Loyola-Rodríguez J.P., Atzori M., González F.J. Morphological changes in erythrocytes of people with type 2 diabetes mellitus evaluated with atomic force microscopy: a brief review. *Micron*. 2018. Vol. 105. P. 11–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2017.11.001>
5. Mesarec L., Drab M., Penič S., Kralj-Iglič V., Iglič A. On the role of curved membrane nanodomains, and passive and active skeleton forces in the determination of cell shape and membrane budding. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 5. 2348. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052348>
6. Strijkova-Kenderova V., Todinova S., Andreeva T., et al. Morphometry and stiffness of red blood cells – signatures of neurodegenerative diseases and aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 23, № 1. 227. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010227>
7. Inoue M., Udono Y., Kato Y., Fukui K., Watanabe N. Evaluation of erythrocyte membrane oxidation due to their exposure to shear flow generated by extracorporeal blood pump. *International Journal of Artificial Organs*. 2024. Vol. 47, № 3. P. 155–161. DOI: <https://doi.org/10.1177/03913988241230942>
8. Pivkin I.V., Peng Z., Karniadakis G.E., et al. Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016. Vol. 113, № 28. P. 7804–7809. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1606751113>
9. Simmonds M.J., Meiselman H.J. Prediction of the level and duration of shear stress exposure that induces subhemolytic damage to erythrocytes. *Biorheology*. 2016. Vol. 53, № 5–6. P. 237–249. DOI: <https://doi.org/10.3233/BIR-16120>
10. Dumaswala U.J., Zhuo L., Jacobsen D.W., Jain S.K., Sukalski K.A. Protein and lipid oxidation of banked human erythrocytes: role of glutathione. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999. Vol. 27, № 9–10. P. 1041–1049. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00149-5)
11. Lew V.L., Tiffert T. On the mechanism of human red blood cell longevity: roles of calcium, the sodium pump, PIEZO1, and Gardos channels. *Frontiers in Physiology*. 2017. Vol. 8. 977. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00977>
12. Mohandas N., Gallagher P.G. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008. Vol. 112, № 10. P. 3939–3948. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
13. Gifford S.C., Frank M.G., Derganc J., et al. Parallel microchannel-based measurements of individual erythrocyte areas and volumes. *Biophysical Journal*. 2003. Vol. 84, № 1. P. 623–633. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74882-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74882-6)

REFERENCES

1. Barshtein G., Pajic-Lijakovic I., Gural A. Deformability of stored red blood cells. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:722896. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.722896>
2. Stevenson A., Lopez D., Khoo P., Kalaria RN, Mukaetova-Ladinska EB. Exploring erythrocytes as blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;60(3):845–57. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170363>
3. Mukherjee R, Saha M, Routray A, Chakraborty C. Nanoscale surface characterization of human erythrocytes by atomic force microscopy: a critical review. *IEEE Transactions on Nanobioscience*. 2015;14(6):625–33. DOI: <https://doi.org/10.1109/TNB.2015.2424674>
4. Loyola-Leyva A, Loyola-Rodríguez JP, Atzori M, González FJ. Morphological changes in erythrocytes of people with type 2 diabetes mellitus evaluated with atomic force microscopy: a brief review. *Micron*. 2018;105:11–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micron.2017.11.001>
5. Mesarec L, Drab M, Penič S, Kralj-Iglič V, Iglič A. On the role of curved membrane nanodomains, and passive and active skeleton forces in the determination of cell shape and membrane budding. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(5):2348. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22052348>
6. Strijkova-Kenderova V, Todinova S, Andreeva T, et al. Morphometry and stiffness of red blood cells – signatures of neurodegenerative diseases and aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;23(1):227. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010227>
7. Inoue M, Udono Y, Kato Y, Fukui K, Watanabe N. Evaluation of erythrocyte membrane oxidation due to their exposure to shear flow generated by extracorporeal blood pump. *International Journal of Artificial Organs*. 2024;47(3):155–61. DOI: <https://doi.org/10.1177/03913988241230942>
8. Pivkin IV, Peng Z, Karniadakis GE, et al. Biomechanics of red blood cells in human spleen and consequences for physiology and disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(28):7804–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1606751113>
9. Simmonds MJ, Meiselman HJ. Prediction of the level and duration of shear stress exposure that induces subhemolytic damage to erythrocytes. *Biorheology*. 2016;53(5–6):237–49. DOI: <https://doi.org/10.3233/BIR-16120>
10. Dumaswala UJ, Zhuo L, Jacobsen DW, Jain SK, Sukalski KA. Protein and lipid oxidation of banked human erythrocytes: role of glutathione. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(9–10):1041–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00149-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00149-5)
11. Lew VL, Tiffert T. On the mechanism of human red blood cell longevity: roles of calcium, the sodium pump, PIEZO1, and Gardos channels. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:977. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00977>
12. Mohandas N, Gallagher PG. Red cell membrane: past, present, and future. *Blood*. 2008;112(10):3939–48. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
13. Gifford SC, Frank MG, Derganc J, et al. Parallel microchannel-based measurements of individual erythrocyte areas and volumes. *Biophysical Journal*. 2003;84(1):623–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(03\)74882-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(03)74882-6)

14. Hoffmann E.K., Lambert I.H., Pedersen S.F. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiological Reviews*. 2009. Vol. 89, № 1. P. 193–277. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2007>
15. Namvar A., Blanch A.J., Dixon M.W., et al. Surface area-to-volume ratio, not cellular viscoelasticity, is the major determinant of red blood cell traversal through small channels. *Cellular Microbiology*. 2021. Vol. 23, № 1. e13270. DOI: <https://doi.org/10.1111/cmi.13270>
16. Mebius R.E., Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology*. 2005. Vol. 5, № 8. P. 606–616. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1669>
17. Wang H., Wei H.W., Shen H.C., et al. To study the effect of oxygen carrying capacity on expressed changes of erythrocyte membrane protein in different storage times. *Bioscience Reports*. 2020. Vol. 40, № 6. BSR20200799. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20200799>
18. Li M., Chen Y., Zhang P., et al. Semi-synthesis of twelve known 20Z/E pseudo-ginsenosides and their comparative study of antioxidative activity in free radical induced hemolysis of rabbit erythrocytes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 2018. Vol. 66, № 5. P. 535–540. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00779>
19. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018. Vol. 69, № 4. P. 545–550. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-189205>
20. Li H., Lykotrafitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophysical Journal*. 2014. Vol. 107, № 3. P. 642–653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
21. Himbert S., Alsop R.J., Rose M., et al. The molecular structure of human red blood cell membranes from highly oriented, solid supported multi-lamellar membranes. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 39661. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39661>
22. Eber S., Lux S.E. Hereditary spherocytosis – defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Seminars in Hematology*. 2004. Vol. 41, № 2. P. 118–141. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.01.002>
23. An X., Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology*. 2008. Vol. 141, № 3. P. 367–375. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>
24. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Reviews*. 2007. Vol. 21, № 1. P. 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.03.005>
25. Himbert S., Rheinstädter M.C. Structural and mechanical properties of the red blood cell's cytoplasmic membrane seen through the lens of biophysics. *Frontiers in Physiology*. 2022. Vol. 13. 953257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.953257>
26. Dodge J.T., Phillips G.B. Composition of phospholipids and of phospholipid fatty acids and aldehydes in human red cells. *Journal of Lipid Research*. 1967. Vol. 8, № 6. P. 667–675.
27. D'Alessandro A., Fu X., Kaniyas T., et al. Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologica*. 2021. Vol. 106. P. 1290–1302. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.246603>
28. Reisz J.A., Zheng C., D'Alessandro A., Nemkov T. Untargeted and semi-targeted lipid analysis of biological samples using mass spectrometry-based metabolomics. *Methods in Molecular Biology*. 2019. Vol. 1978. P. 121–135. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9236-2_8
29. Stefanoni D., Shin H.K.H., Baek J.H., et al. Red blood cell metabolism in rhesus macaques and humans: comparative biology of blood storage. *Haematologica*. 2020. Vol. 105. P. 2174–2186. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229930>
30. Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M., et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *Journal of Proteome Research*. 2020. Vol. 19. P. 4455–4469. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
31. Himbert S., Qadri S.M., Sheffield W.P., Schubert P., D'Alessandro A., Rheinstädter M.C. Blood bank storage of red blood cells increases RBC cytoplasmic membrane order and bending rigidity. *PLOS ONE*. 2021. Vol. 16. e0259267. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259267>
32. Gürbüz A., Pak O.S., Taylor M., Sivaselvan M.V., Sachs F. Effects of membrane viscoelasticity on the red blood cell dynamics in a microcapillary. *Biophysical Journal*. 2023. Vol. 122, № 11. P. 2230–2241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.01.010>
33. Gallagher P.G. Red cell membrane disorders. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2005. P. 13–18. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.13>
34. Narla J., Mohandas N. Red cell membrane disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017. Vol. 39, Suppl. 1. P. 47–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12657>
35. Föller M., Huber S.M., Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB Life*. 2008. Vol. 60, № 10. P. 661–668. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.106>
14. Hoffmann EK, Lambert IH, Pedersen SF. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. *Physiological Reviews*. 2009;89(1):193–277. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2007>
15. Namvar A, Blanch AJ, Dixon MW, et al. Surface area-to-volume ratio, not cellular viscoelasticity, is the major determinant of red blood cell traversal through small channels. *Cellular Microbiology*. 2021;23(1):e13270. DOI: <https://doi.org/10.1111/cmi.13270>
16. Mebius RE, Kraal G. Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(8):606–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1669>
17. Wang H, Wei HW, Shen HC, et al. To study the effect of oxygen carrying capacity on expressed changes of erythrocyte membrane protein in different storage times. *Bioscience Reports*. 2020;40(6):BSR20200799. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20200799>
18. Li M, Chen Y, Zhang P, et al. Semi-synthesis of twelve known 20Z/E pseudo-ginsenosides and their comparative study of antioxidative activity in free radical induced hemolysis of rabbit erythrocytes. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*. 2018;66(5):535–40. DOI: <https://doi.org/10.1248/cpb.c17-00779>
19. Pretorius E. Erythrocyte deformability and eryptosis during inflammation, and impaired blood rheology. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018;69(4):545–50. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-189205>
20. Li H, Lykotrafitis G. Erythrocyte membrane model with explicit description of the lipid bilayer and the spectrin network. *Biophysical Journal*. 2014;107(3):642–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2014.06.031>
21. Himbert S, Alsop RJ, Rose M, et al. The molecular structure of human red blood cell membranes from highly oriented, solid supported multi-lamellar membranes. *Scientific Reports*. 2017;7:39661. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39661>
22. Eber S, Lux SE. Hereditary spherocytosis – defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Seminars in Hematology*. 2004;41(2):118–41. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2004.01.002>
23. An X, Mohandas N. Disorders of red cell membrane. *British Journal of Haematology*. 2008;141(3):367–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07091.x>
24. Delaunay J. The molecular basis of hereditary red cell membrane disorders. *Blood Reviews*. 2007;21(1):1–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.03.005>
25. Himbert S, Rheinstädter MC. Structural and mechanical properties of the red blood cell's cytoplasmic membrane seen through the lens of biophysics. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:953257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.953257>
26. Dodge JT, Phillips GB. Composition of phospholipids and of phospholipid fatty acids and aldehydes in human red cells. *Journal of Lipid Research*. 1967;8(6):667–75.
27. D'Alessandro A, Fu X, Kaniyas T, et al. Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologica*. 2021;106:1290–302. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.246603>
28. Reisz JA, Zheng C, D'Alessandro A, Nemkov T. Untargeted and semi-targeted lipid analysis of biological samples using mass spectrometry-based metabolomics. *Methods in Molecular Biology*. 2019;1978:121–35. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9236-2_8
29. Stefanoni D, Shin HKH, Baek JH, et al. Red blood cell metabolism in rhesus macaques and humans: comparative biology of blood storage. *Haematologica*. 2020;105:2174–86. DOI: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.229930>
30. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *Journal of Proteome Research*. 2020;19:4455–69. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
31. Himbert S, Qadri SM, Sheffield WP, Schubert P, D'Alessandro A, Rheinstädter MC. Blood bank storage of red blood cells increases RBC cytoplasmic membrane order and bending rigidity. *PLOS ONE*. 2021;16:e0259267. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259267>
32. Gürbüz A, Pak OS, Taylor M, Sivaselvan MV, Sachs F. Effects of membrane viscoelasticity on the red blood cell dynamics in a microcapillary. *Biophysical Journal*. 2023;122(11):2230–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.01.010>
33. Gallagher PG. Red cell membrane disorders. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*. 2005;13–8. DOI: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.13>
34. Narla J, Mohandas N. Red cell membrane disorders. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2017;39(Suppl. 1):47–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12657>
35. Föller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB Life*. 2008;60(10):661–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.106>

36. Nemkov T., Skinner S.C., Nader E., et al. Acute cycling exercise induces changes in red blood cell deformability and membrane lipid remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 2. 896. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020896>
37. Martínez-Vieyra V., Rodríguez-Varela M., García-Rubio D., et al. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*. 2019. Vol. 1861, № 10. 182996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2019.05.018>
38. Sot J., García-Arribas A.B., Abad B., et al. Erythrocyte membrane nanomechanical rigidity is decreased in obese patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 3. 1920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031920>
39. Rudnicka-Drożak E., Drożak P., Mizerski G., et al. Links between COVID-19 and Alzheimer's disease – what do we already know? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023. Vol. 20, № 3. 2146. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032146>
40. Pretorius E., Swanepoel A.C., Buys A.V., et al. Eryptosis as a marker of Parkinson's disease. *Aging (Albany NY)*. 2014. Vol. 6, № 10. P. 788–819. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100695>
41. Bester J., Soma P., Kell D.B., Pretorius E. Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS). *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, № 34. P. 35284–35303. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6074>
42. Carelli-Alinovi C., Misiti F. Erythrocytes as potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. Vol. 9. 276. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00276>
43. Wojsiat J., Laskowska-Kaszub K., Mieltska-Porowska A., Wojda U. Search for Alzheimer's disease biomarkers in blood cells: hypotheses-driven approach. *Biomarkers in Medicine*. 2017. Vol. 11, № 10. P. 917–931. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0041>
44. Bosman G.J.C.G.M. Disturbed red blood cell structure and function: an exploration of the role of red blood cells in neurodegeneration. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. 198. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00198>
45. Tao X., Zhou H., Mo D., et al. Erythrocytes are an independent protective factor for vascular cognitive impairment in patients with severe white matter hyperintensities. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022. Vol. 14. 789602. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.789602>
46. Stevenson A., Lopez D., Khoo P., et al. Exploring erythrocytes as blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017. Vol. 60, № 3. P. 845–857. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170363>
47. Weuve J., Mendes de Leon C.F., Bennett D.A., et al. The red cell distribution width and anemia in association with prevalent dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2014. Vol. 28, № 2. P. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318299673c>
48. Prohaska R., Sibon O.C., Rudnicki D.D., et al. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*. 2012. Vol. 46, № 3. P. 607–624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.006>
49. Bianchetti G., Cefalo C.M.A., Ferreri C., et al. Erythrocyte membrane fluidity: a novel biomarker of residual cardiovascular risk in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 2024. Vol. 54, № 3. e14121. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.14121>
50. Ali S., Aiello A., Zotti T., et al. Age-associated changes in circulatory fatty acids: new insights on adults and long-lived individuals. *Geroscience*. 2023. Vol. 45, № 2. P. 781–796. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00696-z>
51. Kostara C.E., Tsiafoulis C.G., Bairaktari E.T., Tsimihodimos V. Altered RBC membrane lipidome: a possible etiopathogenic link for the microvascular impairment in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2021. Vol. 35, № 10. 107998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107998>
52. Soma P., Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2015. Vol. 14. 96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0261-9>
53. Thomas T., Stefanoni D., Reisz J.A., et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*. 2020. Vol. 5, № 14. e140327. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140327>
54. Müller C., Hardt M., Schwudke D., et al. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *Journal of Virology*. 2018. Vol. 92, № 4. e01463-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>
55. Nader E., Guillot N., Lavorel L., et al. Eryptosis and hemorheological responses to maximal exercise in athletes: comparison between running and cycling. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2018. Vol. 28, № 5. P. 1532–1540. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13059>
36. Nemkov T., Skinner SC, Nader E, et al. Acute cycling exercise induces changes in red blood cell deformability and membrane lipid remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(2):896. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020896>
37. Martínez-Vieyra V, Rodríguez-Varela M, García-Rubio D, et al. Alterations to plasma membrane lipid contents affect the biophysical properties of erythrocytes from individuals with hypertension. *Biochimica et Biophysica Acta. Biomembranes*. 2019;1861(10):182996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbmem.2019.05.018>
38. Sot J, García-Arribas AB, Abad B, et al. Erythrocyte membrane nanomechanical rigidity is decreased in obese patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(3):1920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23031920>
39. Rudnicka-Drożak E, Drożak P, Mizerski G, et al. Links between COVID-19 and Alzheimer's disease – what do we already know? *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3):2146. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032146>
40. Pretorius E, Swanepoel AC, Buys AV, et al. Eryptosis as a marker of Parkinson's disease. *Aging (Albany NY)*. 2014;6(10):788–819. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.100695>
41. Bester J, Soma P, Kell DB, Pretorius E. Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS). *Oncotarget*. 2015;6(34):35284–303. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6074>
42. Carelli-Alinovi C, Misiti F. Erythrocytes as potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:276. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00276>
43. Wojsiat J, Laskowska-Kaszub K, Mieltska-Porowska A, Wojda U. Search for Alzheimer's disease biomarkers in blood cells: hypotheses-driven approach. *Biomarkers in Medicine*. 2017;11(10):917–31. DOI: <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0041>
44. Bosman GJCGM. Disturbed red blood cell structure and function: an exploration of the role of red blood cells in neurodegeneration. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2018;5:198. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00198>
45. Tao X, Zhou H, Mo D, et al. Erythrocytes are an independent protective factor for vascular cognitive impairment in patients with severe white matter hyperintensities. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:789602. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.789602>
46. Stevenson A, Lopez D, Khoo P, et al. Exploring erythrocytes as blood biomarkers for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;60(3):845–57. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170363>
47. Weuve J, Mendes de Leon CF, Bennett DA, et al. The red cell distribution width and anemia in association with prevalent dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2014;28(2):99–105. DOI: <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e318299673c>
48. Prohaska R, Sibon OC, Rudnicki DD, et al. Brain, blood, and iron: perspectives on the roles of erythrocytes and iron in neurodegeneration. *Neurobiology of Disease*. 2012;46(3):607–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2012.03.006>
49. Bianchetti G, Cefalo CMA, Ferreri C, et al. Erythrocyte membrane fluidity: a novel biomarker of residual cardiovascular risk in type 2 diabetes. *European Journal of Clinical Investigation*. 2024;54(3):e14121. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.14121>
50. Ali S, Aiello A, Zotti T, et al. Age-associated changes in circulatory fatty acids: new insights on adults and long-lived individuals. *Geroscience*. 2023;45(2):781–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00696-z>
51. Kostara CE, Tsiafoulis CG, Bairaktari ET, Tsimihodimos V. Altered RBC membrane lipidome: a possible etiopathogenic link for the microvascular impairment in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2021;35(10):107998. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107998>
52. Soma P, Pretorius E. Interplay between ultrastructural findings and atherothrombotic complications in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14:96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0261-9>
53. Thomas T, Stefanoni D, Reisz JA, et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status. *JCI Insight*. 2020;5(14):e140327. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140327>
54. Müller C, Hardt M, Schwudke D, et al. Inhibition of cytosolic phospholipase A2 α impairs an early step of coronavirus replication in cell culture. *Journal of Virology*. 2018;92(4):e01463-17. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01463-17>
55. Nader E, Guillot N, Lavorel L, et al. Eryptosis and hemorheological responses to maximal exercise in athletes: comparison between running and cycling. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2018;28(5):1532–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13059>

56. Tomschi F., Bizjak D., Bloch W., et al. Deformability of different red blood cell populations and viscosity of differently trained young men in response to intensive and moderate running. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018; Vol. 69, № 4. P. 503–514. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-189202>
57. Tripette J., Hardy-Dessources M.D., Beltan E., et al. Endurance running trial in tropical environment: a blood rheological study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011; Vol. 47, № 4. P. 261–268. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1388>
58. Nader E., Monedero D., Robert M., et al. Impact of a 10 km running trial on eryptosis, red blood cell rheology, and electrophysiology in endurance trained athletes: a pilot study. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; Vol. 120, № 1. P. 255–266. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04271-x>
59. Christy R.M., Baskurt O.K., Gass G.C., et al. Erythrocyte aggregation and neutrophil function in an aging population. *Gerontology*. 2010; Vol. 56, № 2. P. 175–180. DOI: <https://doi.org/10.1159/000242461>
60. Schwarz-Ben Meir N., Glaser T., Kosower N.S. Band 3 protein degradation by calpain is enhanced in erythrocytes of old people. *Biochemical Journal*. 1991; Vol. 275, Pt 1. P. 47–52. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2750047>
61. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology*. 2014; Vol. 5. 84. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00084>
62. Rogers S., Doctor A. Red blood cell dysfunction in critical illness. *Critical Care Clinics*. 2020; Vol. 36, № 2. P. 267–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
63. Pulliam K.E., Joseph B., Veile R.A., et al. Save it – don't waste it! Maximizing utilization of erythrocytes from previously stored whole blood. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020; Vol. 89, № 4. P. 665–672. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002839>
64. Robinson B.R.H., Cohen M.J., Holcomb J.B., et al. Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome following hemorrhage. *Shock*. 2018; Vol. 50, № 3. P. 258–264. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001073>
65. Holcomb J.B., Tilley B.C., Baraniuk S., et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; Vol. 313, № 5. P. 471–482. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
66. Kornblith L.Z., Howard B.M., Cheung C.K., et al. The whole is greater than the sum of its parts: hemostatic profiles of whole blood variants. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014; Vol. 77, № 6. P. 818–827. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000354>
67. Rahbar E., Cardenas J.C., Matijevic N., et al. Trauma, time, and transfusions: a longitudinal analysis of coagulation markers in severely injured trauma patients receiving modified whole blood or component blood products. *Shock*. 2015; Vol. 44, № 5. P. 417–425. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000449>
68. Cotton B.A., Podbielski J., Camp E., et al. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. *Annals of Surgery*. 2013; Vol. 258, № 4. P. 527–532. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4ffa0>
69. Murray A., Congdon T.R., Tomás R.M.F., et al. Red blood cell cryopreservation with minimal post-thaw lysis enabled by a synergistic combination of a cryoprotecting polyampholyte with DMSO/trehalose. *Biomacromolecules*. 2022; Vol. 23, № 2. P. 467–477. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00599>
70. Schreiber M.A., McCully B.H., Holcomb J.B., et al. Transfusion of cryopreserved packed red blood cells is safe and effective after trauma: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2015; Vol. 262, № 3. P. 426–433. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001404>
71. Hu Y., Liu X., Ekpo M.D., et al. Dimethylglycine can enhance the cryopreservation of red blood cells by reducing ice formation and oxidative damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; Vol. 24, № 7. 6696. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076696>
72. Dou M., Lu C., Sun Z., Rao W. Natural cryoprotectants combinations of l-proline and trehalose for red blood cells cryopreservation. *Cryobiology*. 2019; Vol. 91. P. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.11.002>
73. Chang T., Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science*. 2021; Vol. 8, № 6. 2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
74. Chang T., Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science*. 2021; Vol. 8, № 6. 2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
75. Yang J., Pan C., Zhang J., et al. Exploring the potential of biocompatible osmoprotectants as highly efficient cryoprotectants. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017; Vol. 9, № 49. P. 42516–42524. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b12189>
56. Tomschi F., Bizjak D., Bloch W., et al. Deformability of different red blood cell populations and viscosity of differently trained young men in response to intensive and moderate running. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2018; Vol. 69(4):503–14. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-189202>
57. Tripette J., Hardy-Dessources MD, Beltan E, et al. Endurance running trial in tropical environment: a blood rheological study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011; Vol. 47(4):261–8. DOI: <https://doi.org/10.3233/CH-2011-1388>
58. Nader E, Monedero D, Robert M, et al. Impact of a 10 km running trial on eryptosis, red blood cell rheology, and electrophysiology in endurance trained athletes: a pilot study. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; Vol. 120(1):255–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04271-x>
59. Christy RM, Baskurt OK, Gass GC, et al. Erythrocyte aggregation and neutrophil function in an aging population. *Gerontology*. 2010; Vol. 56(2):175–80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000242461>
60. Schwarz-Ben Meir N, Glaser T, Kosower NS. Band 3 protein degradation by calpain is enhanced in erythrocytes of old people. *Biochemical Journal*. 1991; Vol. 275(Pt 1):47–52. DOI: <https://doi.org/10.1042/bj2750047>
61. Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Frontiers in Physiology*. 2014; Vol. 5:84. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00084>
62. Rogers S, Doctor A. Red blood cell dysfunction in critical illness. *Critical Care Clinics*. 2020; Vol. 36(2):267–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
63. Pulliam KE, Joseph B, Veile RA, et al. Save it – don't waste it! Maximizing utilization of erythrocytes from previously stored whole blood. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2020; Vol. 89(4):665–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002839>
64. Robinson BRH, Cohen MJ, Holcomb JB, et al. Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome following hemorrhage. *Shock*. 2018; Vol. 50(3):258–64. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001073>
65. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015; Vol. 313(5):471–82. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12>
66. Kornblith LZ, Howard BM, Cheung CK, et al. The whole is greater than the sum of its parts: hemostatic profiles of whole blood variants. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014; Vol. 77(6):818–27. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000000354>
67. Rahbar E, Cardenas JC, Matijevic N, et al. Trauma, time, and transfusions: a longitudinal analysis of coagulation markers in severely injured trauma patients receiving modified whole blood or component blood products. *Shock*. 2015; Vol. 44(5):417–25. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000449>
68. Cotton BA, Podbielski J, Camp E, et al. A randomized controlled pilot trial of modified whole blood versus component therapy in severely injured patients requiring large volume transfusions. *Annals of Surgery*. 2013; Vol. 258(4):527–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a4ffa0>
69. Murray A, Congdon TR, Tomás RMF, et al. Red blood cell cryopreservation with minimal post-thaw lysis enabled by a synergistic combination of a cryoprotecting polyampholyte with DMSO/trehalose. *Biomacromolecules*. 2022; Vol. 23(2):467–77. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00599>
70. Schreiber MA, McCully BH, Holcomb JB, et al. Transfusion of cryopreserved packed red blood cells is safe and effective after trauma: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2015; Vol. 262(3):426–33. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001404>
71. Hu Y, Liu X, Ekpo MD, et al. Dimethylglycine can enhance the cryopreservation of red blood cells by reducing ice formation and oxidative damage. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; Vol. 24(7):6696. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076696>
72. Dou M, Lu C, Sun Z, Rao W. Natural cryoprotectants combinations of l-proline and trehalose for red blood cells cryopreservation. *Cryobiology*. 2019; Vol. 91:23–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.11.002>
73. Chang T, Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science*. 2021; Vol. 8(6):2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
74. Chang T, Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science*. 2021; Vol. 8(6):2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
75. Yang J, Pan C, Zhang J, et al. Exploring the potential of biocompatible osmoprotectants as highly efficient cryoprotectants. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017; Vol. 9(49):42516–24. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b12189>

76. Cao B., Qin J., Pan B., et al. Oxidative stress and oocyte cryopreservation: recent advances in mitigation strategies involving antioxidants. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 22. 3573. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11223573>
77. Len J.S., Koh W.S.D., Tan S.X. The roles of reactive oxygen species and antioxidants in cryopreservation. *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39, № 8. BSR20191601. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191601>
78. Galvao J., Davis B., Tilley M., et al. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB Journal*. 2014. Vol. 28, № 3. P. 1317–1330. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.13-235440>
79. Verheijen M., Lienhard M., Schrooders Y., et al. DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 1. 4641. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40660-0>
80. Lagerberg J.W. Cryopreservation of red blood cells. *Methods in Molecular Biology*. 2015. Vol. 1257. P. 353–367. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2193-5_17
81. Graham J.E., Meola D.M., Kini N.R., Hoffman A.M. Comparison of the effects of glycerol, dimethyl sulfoxide, and hydroxyethyl starch solutions for cryopreservation of avian red blood cells. *American Journal of Veterinary Research*. 2015. Vol. 76, № 6. P. 487–493. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.6.487>
82. Best B.P. Cryoprotectant toxicity: facts, issues, and questions. *Rejuvenation Research*. 2015. Vol. 18, № 5. P. 422–436. DOI: <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1656>
83. Yi X., Liu M., Luo Q., et al. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets, and vascular endothelial cells in vitro. *FEBS Open Bio*. 2017. Vol. 7, № 4. P. 485–494. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12193>
84. Shu Z., Hughes S.M., Fang C., et al. A study of the osmotic characteristics, water permeability, and cryoprotectant permeability of human vaginal immune cells. *Cryobiology*. 2016. Vol. 72, № 2. P. 93–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.03.003>
85. Amoudruz L., Economides A., Arampatzis G., Koumoutsakos P. The stress-free state of human erythrocytes: data-driven inference of a transferable RBC model. *Biophysical Journal*. 2023. Vol. 122, № 8. P. 1517–1525. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.03.019>
86. Guo M., Pegoraro A.F., Mao A., et al. Cell volume change through water efflux impacts cell stiffness and stem cell fate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017. Vol. 114, № 41. P. E8618–E8627. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1705179114>
76. Cao B., Qin J., Pan B., et al. Oxidative stress and oocyte cryopreservation: recent advances in mitigation strategies involving antioxidants. *Cells*. 2022;11(22):3573. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11223573>
77. Len JS, Koh WSD, Tan SX. The roles of reactive oxygen species and antioxidants in cryopreservation. *Bioscience Reports*. 2019;39(8):BSR20191601. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191601>
78. Galvao J, Davis B, Tilley M, et al. Unexpected low-dose toxicity of the universal solvent DMSO. *FASEB Journal*. 2014;28(3):1317–30. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.13-235440>
79. Verheijen M, Lienhard M, Schrooders Y, et al. DMSO induces drastic changes in human cellular processes and epigenetic landscape in vitro. *Scientific Reports*. 2019;9(1):4641. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40660-0>
80. Lagerberg JW. Cryopreservation of red blood cells. *Methods in Molecular Biology*. 2015;1257:353–67. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2193-5_17
81. Graham JE, Meola DM, Kini NR, Hoffman AM. Comparison of the effects of glycerol, dimethyl sulfoxide, and hydroxyethyl starch solutions for cryopreservation of avian red blood cells. *American Journal of Veterinary Research*. 2015;76(6):487–93. DOI: <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.6.487>
82. Best BP. Cryoprotectant toxicity: facts, issues, and questions. *Rejuvenation Research*. 2015;18(5):422–36. DOI: <https://doi.org/10.1089/rej.2014.1656>
83. Yi X, Liu M, Luo Q, et al. Toxic effects of dimethyl sulfoxide on red blood cells, platelets, and vascular endothelial cells in vitro. *FEBS Open Bio*. 2017;7(4):485–94. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12193>
84. Shu Z, Hughes SM, Fang C, et al. A study of the osmotic characteristics, water permeability, and cryoprotectant permeability of human vaginal immune cells. *Cryobiology*. 2016;72(2):93–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.03.003>
85. Amoudruz L, Economides A, Arampatzis G, Koumoutsakos P. The stress-free state of human erythrocytes: data-driven inference of a transferable RBC model. *Biophysical Journal*. 2023;122(8):1517–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2023.03.019>
86. Guo M, Pegoraro AF, Mao A, et al. Cell volume change through water efflux impacts cell stiffness and stem cell fate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(41):E8618–27. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1705179114>

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на поглиблення розуміння молекулярних механізмів, що регулюють деформативність та стабільність мембран еритроцитів в умовах патологічного стресу. Особливу увагу слід приділити вивченню впливу вікових змін, метаболічних порушень, оксидативного стресу та запальних процесів на біофізичні властивості мембран. Перспективним напрямком є розробка біофізичних моделей, що відображають поведінку еритроцитів у мікроциркуляторному руслі, а також пошук нових біомаркерів для ранньої діагностики порушень. Крім того, важливим є вивчення можливостей фармакологічної корекції та впливу кріоконсервації на функціональний стан еритроцитів.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Prospects for further research

Further research should focus on deepening the understanding of the molecular mechanisms regulating erythrocyte membrane deformability and stability under pathological stress conditions. Particular attention should be given to studying the effects of aging, metabolic disorders, oxidative stress, and inflammatory processes on the biophysical properties of cell membranes. A promising direction involves the development of biophysical models that simulate erythrocyte behavior within the microcirculatory network, as well as the identification of novel biomarkers for early diagnosis of dysfunction. Moreover, investigating the potential for pharmacological modulation and assessing the impact of cryopreservation on erythrocyte functional status remains an important area of study.

Conflict of interest

The author of the manuscript hereby declares the absence of any actual or potential conflict of interest with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or any other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or may have sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерство освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

This article is a part of the planned research project of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine «Investigation of the Role of Immune, Autoimmune, and Metabolic Disorders in the Pathogenesis and Outcomes of Infectious Processes Caused by Bacteria, Viruses, and Viral-Bacterial Associations in Acute, Prolonged, and Chronic Disease Courses, and Improvement of Treatment Strategies», State Registration Number: 0123U105022, implementation period: 2023–2028; Project Supervisor – Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology Head of the Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuieva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Лядов Даніїл Артемович – аспірант кафедри молекулярної і медичної біофізики факультету радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

моб.: +38 (050) 555-24-48

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз та систематизація літературних даних та оформлення статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Liadov Daniil Artemovych – Postgraduate Student of the Department of Molecular and Medical Biophysics Faculty of Radiophysics, Biomedical Electronics and Computer Systems of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

tel.: +38 (050) 555-24-48

Author's contribution: formulation of the purpose of the work, analysis and systematization of literary data and design of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-12>
УДК: 615.32.015.2:616.34-008.6-085](045)



Фармакотерапевтична характеристика комбінації флороглуцинолу та симетикону в контексті лікування спастичних станів шлунково-кишкового тракту (огляд літератури)

Бондаренко Л.Б.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5107-8148>, e-mail: larabon04@yahoo.com
Горчакова Н.О.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7311-7347>, e-mail: gorchakovan1941@gmail.com
Білошицька О.К.^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2901-9667>, e-mail: biloshytska.oksana@iil.kpi.ua
Беспалова О.Я.⁴, <https://orcid.org/0000-0003-1507-1445>, e-mail: bespalova.olena@iil.kpi.ua

¹Державна установа «Інститут фармакології і токсикології
Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

³Громадська організація «Асоціація біомедицини та біоінженерії», Харків, Україна

⁴Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут
імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України, Київ, Україна

Pharmacotherapeutic characteristics of the combination of phloroglucinol and simethicone in the context of the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract (literature review)

Bondarenko L.B.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5107-8148>, e-mail: larabon04@yahoo.com
Gorchakova N.O.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7311-7347>, e-mail: gorchakovan1941@gmail.com
Biloshitska O.K.^{3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-2901-9667>, e-mail: biloshytska.oksana@iil.kpi.ua
Bespalova O.Ya.⁴, <https://orcid.org/0000-0003-1507-1445>, e-mail: bespalova.olena@iil.kpi.ua

¹State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

²O.O. Bogomolets National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Public organization «Association of Biomedicine and Bioengineering», Kharkiv, Ukraine

⁴National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

синдром подразненого кишечника, кишкові спазми, флороглуцинол, симетикон, захворювання шлунково-кишкового тракту.

Для кореспонденції:

Беспалова Олена Ярославівна
Національний технічний університет
України «Київський політехнічний
інститут імені Ігоря Сікорського»
Міністерства освіти і науки України,
кафедра трансляційної медичної
біоінженерії;
просп. Берестейський, буд. 37, м. Київ,
Україна, 03057;
e-mail: bespalova.olena@iil.kpi.ua

© Бондаренко Л.Б., Горчакова Н.О.,
Білошицька О.К., Беспалова О.Я., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Спастичні стани шлунково-кишкового тракту, такі як синдром подразненого кишечника, значно знижують якість життя пацієнтів, створюють суттєве соціально-економічне навантаження та є частою причиною звернень за медичною допомогою. Відсутність універсальної терапії, складність патогенезу та індивідуальна відповідь пацієнтів на лікування зумовлюють потребу у нових підходах до фармакотерапії. Одним із перспективних напрямків є використання комбінації флороглуцинолу та симетикону.

Мета роботи – аналіз патогенетичних механізмів розвитку спастичних станів шлунково-кишкового тракту та обґрунтування доцільності застосування комбінації флороглуцинолу і симетикону в їх терапії на основі системного аналізу літературних джерел, доклінічних і клінічних досліджень.

Матеріали та методи. Для оцінки клінічної ефективності та безпеки використання комбінації препарату із спазмолітичною дією флороглуцинолу з абсорбентом симетиконом, автори використовували огляд літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science та спеціалізовані джерела. Огляд підготовлено відповідно до настанови PRISMA.

Результати та їх обговорення. Описано клінічні прояви спастичних розладів шлунково-кишкового тракту, зокрема синдрому подразненого кишечника, значне поширення хронічних абдомінальних болів, підвищене використання діагностичних ресурсів, та часте супутнє виявлення тривоги та депресії. Показано, що флороглуцинол має виражені спазмолітичні, протизапальні, антиоксидантні,

антиноцицептивні та мембраностабілізуючі властивості. Описані його механізми дії – інгібування циклооксигеназ, нейромедіаторних шляхів, зменшення продукції прозапальних цитокінів, оксидативного стресу тощо.

Симетикон, у свою чергу, не має системної дії, але ефективно знижує метеоризм і дискомфорт шляхом зменшення поверхневого натягу газових бульбашок у просвіті кишечника. Дослідження *in vivo* показують, що симетикон потенціює дію спазмолітиків, зменшуючи гіперчутливість кишки.

Клінічні спостереження свідчать, що комбінація флороглюцинолу та симетикону забезпечує статистично значуще полегшення больового синдрому, зменшення здуття та інших симптомів у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника та функціональними диспепсіями.

Висновки. Комбінація флороглюцинолу та симетикону є перспективним, науково обґрунтованим підходом до лікування спастичних станів шлунково-кишкового тракту. Завдяки поєднанню спазмолітичної, протизапальної та антипінної дії ця комбінація дозволяє комплексно впливати на патогенетичні ланки розладів та має високу ефективність і безпеку.

Для цитування:

Бондаренко Л.Б., Горчакова Н.О., Білошицька О.К., Беспалова О.Я. Фармакотерапевтична характеристика комбінації флороглюцинолу та симетикону в контексті лікування спастичних станів шлунково-кишкового тракту (огляд літератури). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 3 (54). С. 469–495. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-12>

Keywords:

irritable bowel syndrome, intestinal spasm, phloroglucinol, simethicone, gastrointestinal diseases.

For correspondence:

Bespalova Olena Yaroslavivna
National Technical University of Ukraine
«Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»,
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Translational
Medical Bioengineering;
37 Beresteyskiy Ave., Kyiv, Ukraine,
03057;
e-mail: bespalova.olena@iit.kpi.ua

© Bondarenko L.B., Gorchakova N.O.,
Biloshytska O.K., Bespalova O.Ya., 2025

ABSTRACT

Background. Spastic conditions of the gastrointestinal tract, such as irritable bowel syndrome, significantly reduce patients' quality of life, create substantial socio-economic burden, and are a common reason for seeking medical care. The lack of a universal therapy, the complexity of the pathogenesis, and individual patient responses to treatment necessitate new approaches to pharmacotherapy. One promising direction is the use of a combination of phloroglucinol and simethicone.

Purpose – analysis of the pathogenetic mechanisms underlying the development of spastic conditions of the gastrointestinal tract and justification of the appropriateness of using a combination of phloroglucinol and simethicone in their therapy based on a systematic review of literature sources, preclinical, and clinical studies.

Materials and Methods. To evaluate the clinical efficacy and safety of using the combination of the antispasmodic phloroglucinol with the absorbent simethicone, the authors conducted a literature review based on the Scopus and Web of Science databases, as well as specialized sources. The review was prepared in accordance with the PRISMA guidelines.

Results. Clinical manifestations of spastic disorders of the gastrointestinal tract, particularly irritable bowel syndrome, have been described, including the high prevalence of chronic abdominal pain, increased use of diagnostic resources, and frequent comorbid anxiety and depression. It has been shown that phloroglucinol possesses pronounced antispasmodic, anti-inflammatory, antioxidant, antinociceptive, and membrane-stabilizing properties. Its mechanisms of action include inhibition of cyclooxygenases, neurotransmitter pathways, reduction of pro-inflammatory cytokine production, oxidative stress, and others.

Simethicone, in turn, does not have systemic effects but effectively reduces flatulence and discomfort by decreasing the surface tension of gas bubbles in the intestinal lumen. *In vivo* studies demonstrate that simethicone potentiates the effect of antispasmodics by reducing bowel hypersensitivity.

Clinical observations indicate that the combination of phloroglucinol and simethicone provides statistically significant relief of pain syndrome, reduction of bloating, and other symptoms in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia.

Conclusions. The combination of phloroglucinol and simethicone is a promising and scientifically justified approach to the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract. Thanks to the combination of antispasmodic, anti-inflammatory, and analgesic effects, this combination allows for a comprehensive impact on the pathogenetic mechanisms of the disorders and demonstrates high efficacy and safety.

For citation:

Bondarenko LB, Gorchakova NO, Biloshytska OK, Bespalova OYa. Pharmacotherapeutic characteristics of the combination of phloroglucinol and simethicone in the context of the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract (literature review). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025; 3(54):469–495. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-12>

ВСТУП

Спастичні стани шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є поширеним клінічним проявом широкого спектра як органічних, так і функціональних захворювань травної системи. Біль у животі, спазми, здуття та дискомфорт суттєво знижують якість життя пацієнтів і призводять до значного збільшення медичних витрат [1]. Одним із найпоширеніших функціональних розладів, асоційованих зі спастичними проявами, є синдром подразненого кишечника (СПК), поширеність якого серед дорослого населення розвинених країн становить 10–12% [2].

Попри численні дослідження, патогенез спастичних станів ШКТ залишається недостатньо вивченим. Встановлено, що до клінічних проявів можуть призводити вісцеральна гіперчутливість, порушення регуляції нервової системи, імунні реакції, дисбіоз, генетичні фактори та психоемоційні розлади, проте точна взаємодія між цими чинниками не має однозначного пояснення [1, 3]. Особливу роль у патогенезі відіграють прозапальні цитокіни, такі як IL-1, IL-6, IL-8 і TNF- α , що стимулюють чутливі нервові закінчення через імунні клітини [4].

Сучасна терапія спастичних станів є симптоматичною та індивідуальною, оскільки не існує універсального підходу до лікування [5]. Одним із перспективних напрямів фармакотерапії є застосування комбінації спазмолітичних та антипінних засобів. Флороглуцинол проявляє неспецифічну спазмолітичну, протизапальну та антиоксидантну дію, тоді як симетикон, це хімічно інертна речовина, знижує поверхневий натяг газових бульбашок, полегшуючи симптоми метеоризму [6, 7]. Актуальним є аналіз фармакотерапевтичної доцільності застосування комбінації флороглуцинолу та симетикону у лікуванні спастичних станів ШКТ, що й стало метою даного огляду.

Мета роботи – аналіз патогенетичних механізмів розвитку спастичних станів шлунково-кишкового тракту та обґрунтування доцільності застосування комбінації флороглуцинолу і симетикону в їх терапії на основі системного аналізу літературних джерел, доклінічних і клінічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для оцінки клінічної ефективності та безпеки використання комбінації препарату із спазмолітичною дією флороглуцинолу з абсорбентом симетиконом, використано огляд літератури на основі баз даних Scopus, Web of Science та спеціалізовані джерела. Пошук та ідентифікацію релевантних наукових та науково-практичних праць, зокрема системних оглядів та практичних керівництв, проводили за допомогою пошукових систем ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/>, PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> та Наукової періодики України <https://journals.uran.ua/> із використанням таких термінів: флороглуцинол, симетикон, шлунково-кишковий тракт, шлунок, кишечник, спастичні стани, синдром подразненого кишечника, функціональні гастроінтестинальні розлади. На фінальному етапі вивчалися тексти відібраних публікацій на відповідність критеріям дослідження та проводився їх системний аналіз.

INTRODUCTION

Spastic conditions of the gastrointestinal tract (GI) are a common clinical manifestation of a wide range of both organic and functional diseases of the digestive system. Abdominal pain, spasms, bloating and discomfort significantly reduce the quality of life of patients and lead to a significant increase in medical costs [1]. One of the most common functional disorders associated with spastic manifestations is irritable bowel syndrome (IBS), the prevalence of which among the adult population of developed countries is 10–12% [2].

Despite numerous studies, the pathogenesis of spastic conditions of the gastrointestinal tract remains poorly understood. It has been established that visceral hypersensitivity, nervous system dysregulation, immune reactions, dysbiosis, genetic factors and psycho-emotional disorders can lead to clinical manifestations, but the exact interaction between these factors has not been clearly explained [1, 3]. A special role in the pathogenesis is played by pro-inflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α , which stimulate sensitive nerve endings through immune cells [4].

Modern therapy of spastic conditions is symptomatic and individual, since there is no universal approach to treatment [5]. One of the promising directions of pharmacotherapy is the use of a combination of antispasmodic and antifoam agents. Phloroglucinol exhibits nonspecific antispasmodic, anti-inflammatory and antioxidant effects, while simethicone, being a chemically inert substance, reduces the surface tension of gas bubbles, alleviating the symptoms of flatulence [6, 7]. The analysis of the pharmacotherapeutic feasibility of using a combination of phloroglucinol and simethicone in the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract is relevant, which was the purpose of this review.

Objective – of the work is to analyze the pathogenetic mechanisms of the development of spastic conditions of the gastrointestinal tract and to substantiate the feasibility of using a combination of phloroglucinol and simethicone in their therapy based on a systematic analysis of literary sources, preclinical and clinical studies.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

To assess the clinical efficacy and safety of the combination of a drug with antispasmodic action of phloroglucinol with the absorbent simethicone, a literature review based on the Scopus, Web of Science and specialized sources was used. The search for identification of relevant scientific and scientific-practical works, in particular systematic reviews and practical guides, was carried out using the search systems ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/>, PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> and Scientific Periodicals of Ukraine <https://journals.uran.ua/> using the following terms: phloroglucinol, simethicone, gastrointestinal tract, stomach, intestines, spastic conditions, irritable bowel syndrome, functional gastrointestinal disorders. At the final stage, the texts of the relevant publications were studied for compliance with the research criteria and their systematic analysis was performed.

Огляд підготовлено у відповідності до ключових засад настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [8].

The review was prepared in accordance with the key principles of the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) guideline [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна характеристика спастичних станів шлунково-кишкового тракту. Спастичні стани шлунково-кишкового тракту супроводжують цілу низку хронічних та гострих захворювань травної системи організму. Біль у животі та спазми є загальними симптомами органічних шлунково-кишкових захворювань. Вони погіршують якість життя пацієнтів і ведуть до величезних витрат медичних ресурсів [1].

Незважаючи на величезну кількість досліджень можливі патологічні механізми, залучені до виникнення та розвитку цих станів, й досі не повністю зрозумілі. Відомо, що до їх клінічних проявів призводить ціла низка факторів, таких як вісцеральна гіперчутливість, порушення імунної функції, стреси, порушення регуляції центральної нервової системи, дисбактеріоз кишечника, генетична схильність, та ін., але механізми та складні перехресні взаємодії між цими факторами та шляхами реалізації їх впливів досі чітко не з'ясовано [1]. Крім того, абдомінальний біль, принаймні у частини пацієнтів, крім спастичного компонента, є наслідком підвищення рівня прозапальних цитокінів. Зокрема інтерлейкіни IL-1, IL-6, IL-8 разом із TNF- α , лейкотріеном B₄ та іншими низькомолекулярними медіаторами здійснюють опосередковану стимуляцію первинних аферентів через активацію імуніцитів [2, 3]. Як запальні, так і незапальні медіатори, продуковані імуніцитами, залучені до запуску больових відчуттів у людини шляхом їх зв'язування з рецепторами, розташованими на чутливих нервових закінченнях [3, 4].

Прикладом одного із найбільш поширених функціональних шлунково-кишкових розладів, супроводжуваних спастичним станом і болем, є синдром подразненого кишечника (СПК) [2].

За поточними оцінками синдром подразненого кишечника діагностується приблизно у 10–12% дорослого населення у Північній Америці. Незважаючи на те, що дане захворювання може вражати людей незалежно від віку, віросповідання чи статі, однак, все ж таки, більше синдром подразненого кишечника зустрічається серед жінок і найчастіше діагностується у молодих людей (< 50 років).

Дане захворювання характеризується рецидивуючим болем у животі та зміною випорожнень, здуттям живота і відчуттям розпирання [9]. Діагноз синдрому подразненого кишечника встановлюється шляхом ретельного збору анамнезу, виявлення основних симптомів, а також проведення фізичного огляду та обмеженого діагностичного тестування.

Синдром подразненого кишечника класифікується на чотири основні підтипи на основі переважної звички випорожнення: СПК із закріпом (СПК-З); СПК з діареєю (СПК-Д); СПК зі змішаною симптоматикою (СПК-М); та некласифікований СПК (СПК-Н) [9].

Прямі медичні витрати, пов'язані із синдромом подразненого кишечника лише у США, за винятком рецептурних і безрецептурних ліків, оцінювалися в 1,5–10 мільярдів доларів США на рік ще у 2005 році [10].

RESULTS AND DISCUSSION

General characteristics of spastic conditions of the gastrointestinal tract. Spastic conditions of the gastrointestinal tract accompany a number of chronic and acute diseases of the digestive system of the body. Abdominal pain and spasms are common symptoms of organic gastrointestinal diseases. They worsen the quality of life of patients and entail enormous costs of medical resources [1].

Despite a huge amount of research, the possible pathological mechanisms involved in the occurrence and development of these conditions are still not fully understood. It is known that their clinical manifestations are caused by a number of factors, such as visceral hypersensitivity, impaired immune function, stress, dysregulation of the central nervous system, intestinal dysbiosis, genetic predisposition, etc., but the mechanisms and complex cross-talk between these factors and the ways in which their effects are implemented have not yet been clearly elucidated [1]. In addition, abdominal pain, at least in some patients, in addition to the spastic component, is a consequence of increased levels of pro-inflammatory cytokines. In particular, interleukins IL-1, IL-6, IL-8 together with TNF- α , leukotriene B₄ and other low-molecular mediators carry out indirect stimulation of primary afferents through the activation of immunocytes [2, 3]. Both inflammatory and non-inflammatory mediators produced by immunocytes are involved in triggering pain sensations in humans by binding to receptors located on sensitive nerve endings [3, 4].

An example of one of the most common functional gastrointestinal disorders associated with spasticity and pain is irritable bowel syndrome (IBS) [2]. Irritable bowel syndrome is currently estimated to affect approximately 10–12% of adults in North America. Although the condition can affect people of all ages, ethnicities, and genders, IBS is more common in women and is most commonly diagnosed in young adults (< 50 years of age).

The condition is characterized by recurrent abdominal pain and changes in bowel habits, bloating, and a feeling of fullness [9]. The diagnosis of irritable bowel syndrome is made by taking a careful history, identifying the main symptoms, and performing a physical examination and limited diagnostic testing.

Irritable bowel syndrome is classified into four main subtypes based on the predominant bowel habit: constipation-predominant IBS (CPI-IBS); diarrhea-predominant IBS (DPI-IBS); mixed IBS (MIB-IBS); and unclassified IBS (UNCI) [9].

The condition places a significant burden on both the healthcare system and individuals. Direct medical costs associated with irritable bowel syndrome in the United States alone, excluding prescription and over-the-counter medications, were estimated to be between \$1.5 billion and \$10 billion per year as of 2005 [10]. Patients with irritable bowel syndrome had significantly more doctor visits and 50% higher overall medical costs than those without the syndrome [10].

Пацієнти з синдромом подразненого кишечника, мали значно більше візитів до лікаря і на 50% більше загальних витрат на лікування, ніж особи без синдрому [10].

Ретроспективне клінічне дослідження типу «випадок-контроль», показало, що пацієнти з синдромом подразненого кишечника мали проходити значно більше діагностичних тестів, візуалізацій та хірургічних втручань порівняно з пацієнтами без цього діагнозу [11].

Автори даного клінічного дослідження мали на меті охарактеризувати моделі практики для пацієнтів із цим захворюванням у великій медичній організації (Kaiser Permanente Northern California), аналізуючи точки діагностики, тестування, супутні захворювання та способи лікування [11].

Оцінка результатів дослідження показала, що ендоскопічне та радіологічне обстеження було найбільше пов'язане з діагнозом СПК, поставленим гастроентерологами. Вживання психотропних препаратів було найбільше пов'язане з жіночою статтю.

Таким чином, у великій когорті досліджуваних пацієнти з СПК мали стабільно вищі показники частоти тестування, хронічних больових синдромів, психіатричної супутньої патології та операцій, ніж контрольна група. Більшість пацієнтів із синдромом подразненого кишечника лікувались психіатричними препаратами.

Наслідки СПК для людей оцінювалися й під іншим кутом зору. Два спеціальні дослідження послідовно продемонстрували, що синдром подразненого кишечника погіршує діяльність людей, пов'язану з їх професійною занятістю (наприклад, втрачений через хворобу робочий час, зниження продуктивності під час роботи), а також знижує якість самого життя пацієнта [12, 13].

У першому з цих досліджень оцінювали вплив СПК на продуктивність праці та якість життя, пов'язану зі здоров'ям, а також кількісно визначали вартість цих факторів для роботодавців [12]. Співробітникам великого банку в США було надіслано двохетапне опитування, з метою оцінити поширеність СПК серед співробітників, їхню продуктивність праці (прогули [втрачений робочий час] і презентеїзм [знижена продуктивність праці]), а також пов'язані із погіршенням здоров'я зміни якості їх життя.

Сорок один відсоток із 1776 співробітників, які відповіли на обидва етапи опитування, відповідали критеріям Рим II для синдрому подразненого кишечника. Дане захворювання було статистично вірогідно пов'язане зі зниженням продуктивності праці на 21%, що є еквівалентним роботі менше 4 днів протягом 5-денного робочого тижня [12].

Співробітники із СПК також мали значно нижчі показники за всіма показниками якості життя, що вказувало на гірші функціональні результати [12]. Зменшення ж продуктивності праці та якості життя, у свою чергу, ведуть до зростання фінансових втрат роботодавців [12].

Метою другого із вищезгаданих досліджень було визначити, як тяжкість кишкових симптомів і психологічні симптоми безпосередньо впливають на пов'язану зі здоров'ям якість життя та витрати на охорону здоров'я [13].

До дослідження були включені 257 пацієнтів із тяжким СПК, які не відповіли на звичайну терапію та були залучені для випробування у них ще й додаткового психологічного лікування.

A retrospective case-control study found that patients with irritable bowel syndrome had significantly more diagnostic tests, imaging studies, and surgical procedures than patients without the condition [11].

Given the significant clinical and economic burden of irritable bowel syndrome, the authors of this clinical study aimed to characterize practice patterns for patients with this condition at a large healthcare organization (Kaiser Permanente Northern California), analyzing diagnostic points, testing, comorbidities, and treatment modalities [11].

Evaluation of the study results showed that endoscopic and radiological examination were most strongly associated with the diagnosis of irritable bowel syndrome by gastroenterologists. Use of psychotropic medications was most strongly associated with female gender.

Thus, in a large cohort of patients studied, patients with irritable bowel syndrome had consistently higher rates of testing, chronic pain syndromes, psychiatric comorbidities, and surgeries than controls. The majority of patients with irritable bowel syndrome were treated with psychiatric medications.

The burden of irritable bowel syndrome on people has been assessed from another perspective. Two specific studies have consistently demonstrated that irritable bowel syndrome impairs people's work-related activities (e.g., lost work time due to illness, decreased productivity at work), and also reduces the patient's quality of life [12, 13].

The first of these studies assessed the impact of irritable bowel syndrome on work productivity and health-related quality of life in an employed population in the United States and quantified the cost of these factors to employers [12]. Employees of a large US bank were sent a 2-stage survey to assess the prevalence of irritable bowel syndrome among employees and to measure their work productivity (absenteeism [lost work time] and presenteeism [decreased work productivity]), as well as health-related changes in their quality of life.

Forty-one percent of the 1,776 employees who responded to both rounds of the survey met the Rome II criteria for irritable bowel syndrome. The condition was statistically significantly associated with a 21% reduction in work productivity, equivalent to working fewer than 4 days in a 5-day workweek [12]. Employees with irritable bowel syndrome also had significantly lower scores on all quality of life domains, indicating poorer functional outcomes. Reduced productivity and quality of life on this scale can have a significant financial impact on employers [12].

The aim of the second of the aforementioned studies was to determine how the severity of intestinal symptoms and psychological symptoms directly affect health-related quality of life and health care costs [13].

The study enrolled 257 patients with severe irritable bowel syndrome who had failed to respond to conventional therapy and were recruited to test additional psychological treatment.

The predictors in this clinical trial were abdominal pain, diary entries of 10 irritable bowel syndrome symptoms, and measures of psychological symptoms, and the outcomes were disability, health-related quality of life (measured by the physical component summaries of the 36-item Short Form Health Outcomes Questionnaire [SF-36]), and financial health care costs and treatment efficiency measures [13].

Предикторами у даному клінічному дослідженні були біль у животі, записи в щоденнику про 10 симптомів СПК та вимірювання психологічних симптомів, а результатами – непрацездатність, пов'язана із погіршеним станом здоров'ям якість життя (вимірювана за підсумковими оцінками фізичних компонентів Короткого опитувальника медичних результатів із 36 пунктів [SF-36]), а також фінансові витрати на охорону здоров'я та показники продуктивності лікування [13].

Відповідно до результатів даного дослідження у його учасників біль у животі виникав у середньому 24 дні на місяць, а їх активність була обмежена 145 днів за попередні 12 місяців. Середній (+/- SD) бал депресії Гамільтона становив 11,3 +/- 6,1. Підсумковий бал за фізичним компонентом SF-36 був низьким (37,7 +/- 10,6), і пацієнти зазнали великих витрат на охорону здоров'я (\$1743 +/- \$2263) за попередній рік.

Автори дослідження дійшли висновку, що як абдомінальні, так і психологічні симптоми у пацієнтів із тяжким СПК, незалежно одне від одного пов'язані з погіршенням якості життя, через негативні зміни здоров'я, а оптимальне лікування таких хворих для досягнення хоч якогось позитивного результату, скоріше за все, потребує цілісного підходу [13, 14].

Іншим прикладом розладів травної системи, супроводжуваних спастичними станами та абдомінальним болем, можуть слугувати дискінетичні розлади жовчовивідної системи і, зокрема, спазм сфінктера Одді, які також досить часто зустрічаються як у дорослих, так і в дітей [15]. За наявності таких порушень відбувається втрата координації рухової активності як самого жовчного міхура, так і його сфінктерів, що призводить до порушень виведення жовчі з жовчовивідної системи до дванадцятипалої кишки.

Класифікують 2 типи дисфункції сфінктера Одді: біліарний і панкреатичний. Біліарний тип виявляється біліарним типом болю та змінами одного або декількох додаткових критеріїв (підвищення рівня білірубину, активності лужної фосфатази, розширенням загальної жовчної протоки понад 8 мм (за даними УЗД)) [15]. Панкреатичний тип дисфункції сфінктера Одді характеризується наявністю болю панкреатичного характеру та, подекуди додатково, підвищенням рівнів активності амілази або ліпази [15, 16].

Як і у випадку СПК, дані порушення суттєво погіршують якість життя пацієнтів та збільшують частоту їх звернень за медичною допомогою, кількість проведених медичних досліджень та величину загальних витрат на лікування [17, 18].

Наприклад, пацієнти з дисфункцією сфінктера Одді (SOD) були включені до клінічного дослідження, спрямованого на визначення компонентів якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, які заважають пацієнтам із дисфункцією сфінктера Одді [17].

Використовуючи перелік симптомів і короткий опитувальник SF-12 версії 1, а також інші запатентовані опитувальники, науковці вимірювали якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у пацієнтів із біліарною дисфункцією сфінктера Одді, яким проводили манометрію сфінктера Одді [17].

Результати клінічного дослідження засвідчили, що якість життя даних хворих була значно гіршою, ніж учасників контрольної групи без даної патології [18].

According to the results of this study, participants experienced abdominal pain on an average of 24 days per month and had activity limitations on 145 days in the previous 12 months. The mean (+/- SD) Hamilton Depression Score was 11.3 +/- 6.1. The total score on the physical component of the SF-36 was low (37.7 +/- 10.6), and patients incurred high health care costs (\$1743 +/- \$2263) in the previous year. The authors concluded that both abdominal and psychological symptoms in patients with severe irritable bowel syndrome are independently associated with a decreased quality of life due to negative health changes, and optimal treatment of such patients likely requires a holistic approach to achieve any positive outcome [13, 14].

Another example of digestive system disorders accompanied by spastic conditions and abdominal pain can be dyskinetic disorders of the biliary system and, in particular, spasm of the sphincter of Oddi, which are also quite common in both adults and children [15]. In the presence of such disorders, there is a loss of coordination of motor activity of both the gallbladder itself and its sphincters, which leads to disorders of the excretion of bile from the biliary system into the duodenum.

2 types of sphincter of Oddi dysfunction are classified: biliary and pancreatic. The biliary type is manifested by biliary type of pain and changes in one or more additional criteria (increased bilirubin level, alkaline phosphatase activity, dilation of the common bile duct by more than 8 mm (according to ultrasound)) [15]. The pancreatic type of sphincter of Oddi dysfunction is characterized by the presence of pancreatic pain and, in some cases, additionally, increased levels of amylase or lipase activity [15, 16]. As in the case of irritable bowel syndrome, these disorders significantly impair the quality of life of patients and increase the frequency of their medical visits, the number of medical examinations performed, and the total cost of treatment [17, 18].

For example, patients with sphincter of Oddi dysfunction (SOD) were included in a clinical trial aimed at identifying health-related quality of life components that interfere with patients with SOD [17]. Using a symptom inventory and the SF-12 version 1, as well as other proprietary questionnaires, researchers measured health-related quality of life in patients with biliary SOD who underwent SOD manometry [17].

The results of the clinical trial showed that the quality of life of these patients suffering from SOD was significantly worse than that of controls without this disease [18].

The so-called «spastic» gastrointestinal disorders also include achalasia, gastroparesis, chronic anal fissures, and pelvic floor dyssynergia [1].

As shown in the study, aggressive-dominant social stress is a rather strong damaging factor for, which leads to impaired physiological skin regeneration [19].

It should be noted that in general, in addition to the above-mentioned conditions, most physiological disorders of the gastrointestinal tract are accompanied by hyperkinetic reactions of smooth muscles and the development of spasm [5, 18].

Based on the above, it is obvious that the development of effective and efficient strategies for the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract is of great importance, not only for the individual patient, but also for

До так званих «спастичних» розладів шлунково-кишкового тракту, відносяться також ахалазія, гастропарез, хронічні анальні тріщини, диссинергія тазового дна [1].

Слід зазначити, що загалом, окрім вищезгаданих станів, більшість фізіологічних розладів кишково-шлункового тракту супроводжуються гіперкінетичними реакціями гладких м'язів та розвитком спазму [5, 18, 19].

Виходячи із вищезазначеного, очевидно, що розробка ефективних і результативних стратегій лікування спастичних станів шлунково-кишкового тракту набуває великого значення не лише для окремого хворого, а й для суспільства в цілому. Враховуючи клінічну неоднорідність, яка є характерною ознакою даних розладів, і відсутність єдиної ефективної терапії для всіх хворих, лікування, як правило, зосереджено на усуненні переважаючої симптоматики [5]. Лікування пацієнтів із спастичними станами шлунково-кишкового тракту може бути тривалим, складним і з неоднозначними результатами, оскільки не існує перевіреного алгоритму дій, не всі пацієнти взагалі реагують на ту чи іншу терапію, а хворі зі схожими симптомами часто по-різному реагують на одні й ті самі процедури та засоби.

Механізми дії флороглюцинолу та симетикону. Одним із ефективних напрямків фармакотерапії спастичних станів шлунково-кишкового тракту є застосування спазмолітиків як самих по собі, так і у комбінації із антипінними засобами, призначеними для зменшення здуття живота, дискомфорту або болю, викликаних надмірним газоутворенням за умов даних захворювань.

Яскравим прикладом такого підходу є використання для такої терапії флороглюцинолу у поєднанні із симетиконом.

Флороглюцинол відомий своєю спазмолітичною дією вже майже століття [20–24]. Це ароматичний спирт, що синтезується у ході нормального обміну у рослинних організмах та мікроорганізмах і є похідним фенолу з неспецифічними спазмолітичними властивостями.

Препарати на основі флороглюцинолу використовуються як засоби лікування наслідків наявності каменів в жовчному міхурі, спазматичного болю та інших болей, пов'язаних з шлунково-кишковими розладами. Дана сполука має спазмолітичну дію на судини, бронхи, кишечник, сечоводи і жовчний міхур.

Флороглюцинол давно використовується в клінічній практиці як спазмолітичний засіб у ході симптоматичного лікування гострих больових проявів при урогенітальних і шлунково-кишкових захворюваннях [25].

Симетикон, кремнійорганічна полімерна сполука групи полідиметилсилоксанів, добре відомий і широко застосовуваний засіб для усунення здуття при лікуванні будь-яких гастроентерологічних патологій, пов'язаних з виділенням газів [6, 7].

Препарати на основі симетикону понад 60 років використовуються на світовому ринку, що свідчить про їх безпеку та ефективність. Він описаний в Європейській фармакопеї та входить до складу лікарських засобів, використовуваних в Німеччині, Італії, Польщі, Канаді та інших країнах Європи та світу, під назвами симетикон, полідиметилсилоксан, силікон, силоксан і метилсилоксан. Ще 20 років тому на

society as a whole. Given the clinical heterogeneity that is a characteristic feature of these disorders, and the lack of a single effective therapy for all patients, available therapy is usually focused on the predominant symptomatology at the time of onset [5]. However, the treatment of patients with spastic gastrointestinal conditions can be lengthy, complex, and with mixed results, as there is no proven treatment algorithm, not all patients respond to one or another therapy, and patients with similar symptoms often respond differently to the same treatment.

Mechanisms of action of phloroglucinol and simethicone. One of the effective directions of pharmacotherapy of spastic conditions of the gastrointestinal tract is the use of antispasmodics both by themselves and in combination with antifoam agents intended to reduce bloating, discomfort or pain caused by excessive gas formation in the conditions of these diseases.

A striking example of such an approach is the use of phloroglucinol in combination with simethicone for such therapy.

Phloroglucinol has been known for its antispasmodic effect for almost a century [20–24]. It is an aromatic alcohol synthesized during normal metabolism in plant organisms and microorganisms. This chemical compound is a derivative of phenol with nonspecific antispasmodic properties.

Phloroglucinols are secondary metabolites that occur naturally in some plant species. They are also produced by organisms that are not chlorophyll-containing plants, such as brown algae or bacteria [21].

Acyl derivatives of phloroglucinol are present in *Dryopteris arguta* or in *Dryopteris crassirhizoma*. A formylated derivative of phloroglucinol is present in several species of Eucalyptus. Hyperforin and adhyperforin are two phloroglucinols found in St. John's wort. Humulone is a derivative of phloroglucinol with three isoprenoid side chains. It is a bitter-tasting chemical compound found in the resin of mature hops (*Humulus lupulus*) [21, 23].

Algae such as *Ecklonia stolonifera*, *Eisenia bicyclis* or species of the genus *Zonaria* contain phloroglucinol and phloroglucinol derivatives. Brown algae also contain tannins called phlorotannins, which are also derivatives of phloroglucinol [21, 23].

Pseudomonas fluorescens produces phloroglucinol, a carboxylic acid derivative of phloroglucinol, and diacetylphloroglucinol [22, 24].

Phloroglucinol-based preparations are used as a treatment for the effects of gallstones, spasmodic pain, and other pain associated with gastrointestinal disorders.

світовому фармацевтичному ринку було зареєстровано 358 лікарських засобів, що містили симетикон [6, 7].

Механізм дії флороглюцинолу та його природних похідних на даний час ще остаточно не з'ясований та є предметом інтенсивного вивчення різними групами вчених із залученням різних експериментальних моделей *in vitro* й *in vivo*, а також різних наборів похідних флороглюцинолу. Такий підхід дає змогу одержувати детальну інформацію щодо структурних особливостей фармакофора флороглюцинолу та його біохімічних попередників і метаболітів.

Зокрема, інгібуюча дія 1,2,3-тригідроксибензолу (пірогалолу) на активність катехол-О-метилтрансферази (COMT) була і раніше добре відома [23]. У спеціальних експериментах були вивчені ефекти фенолу, фенольних етаноламінів, дигідроксибензолів, тригідроксибензенів і споріднених з ними сполук на активність катехол-О-метилтрансферази печінки щурів *in vitro* [26].

Подальші дослідження показали, що 1,3,5-тригідроксибензол (флороглюцинол) виявляє спазмолітичну дію в експериментах на тваринах та призводить до полегшення спастичних розладів сечовивідних шляхів і жовчних проток у хворих. Порівнюючи відносні ефекти тригідроксибензенів на гладеньких м'язах різних органів, науковці виявили, що ці сполуки мають катехоламіноподібну дію і потенціюють ефект катехоламінів.

Таким чином, дана група дослідників дійшла висновку, що флороглюцинол інгібує катехол-О-метилтрансферазну активність і його спазмолітична дія, опосередкована саме даним механізмом [26, 27].

Однак інша серія експериментів дозволяє стверджувати, що не менш важливим механізмом дії флороглюцинолу є його інгібуючий ефект щодо активності циклооксигеназ 1 і 2 (ЦОГ-1 і ЦОГ-2) [28]. Саме за цим шляхом реалізується вплив флороглюцинолу на каскад арахідонової кислоти та біосинтез простагландинів. А це у свою чергу веде до змін у реалізації запальних реакцій та у роботі різних ланок імунної системи організму. В дослідженнях на тваринах флороглюцинол (у концентрації 2,5–25 мкМ) пригнічував індуковану арахідоною кислотою агрегацію тромбоцитів і біосинтез тромбосану В (2) (ТХВ (2)) [29].

Флороглюцинол (у концентрації 100–250 мкМ) також показав невелику цитотоксичність щодо тромбоцитів, а також здатність до інгібування активності циклооксигеназ ЦОГ-1 і ЦОГ-2 на 45–74% і 49–72% відповідно (при концентрації 10–50 мкМ).

При концентрації 1 мкМ і 5, флороглюцинол зменшував індуковану арахідоною кислотою продукцію активних форм кисню (АФК) у тромбоцитах на 30% і 53%, з $IC_{50} = 13,8$ мкМ.

Флороглюцинол також пригнічував РМА (форбол-12-міристат-13-ацетат)-стимульовану продукцію активних форм кисню і в нейтрофілах. Преінкубація тромбоцитів з флороглюцинолом (у концентрації 10–25 мкМ) помітно послаблювала індукований арахідоною кислотою сигнальний шлях ERK (extracellular signal-regulated kinase) і p38 фосфорилування [30].

Внутрішньовенне введення флороглюцинолу (у дозах 2,5 і 5,0 мкмоль/на мишу) пригнічує індуквану арахідоною кислотою агрегацію тромбоцитів

This compound has an antispasmodic effect on blood vessels, bronchi, intestines, ureters, and the gallbladder.

It has long been used in clinical practice as an antispasmodic in the symptomatic treatment of acute pain in urogenital and gastrointestinal diseases [25].

Simethicone, an organosilicon polymer compound of the polydimethylsiloxane group, is a well-known and widely used agent for eliminating bloating in the treatment of any gastroenterological pathologies associated with gas release [6, 7].

Simethicone-based drugs have been used on the world market for over 60 years, which indicates their safety and effectiveness. It is described in the European Pharmacopoeia and is included in the composition of drugs used in Germany, Italy, Poland, Canada and other countries in Europe and the world, under the names simethicone, polydimethylsiloxane, silicone, siloxane and methylsiloxane. As recently as 20 years ago, 358 drugs containing simethicone were registered on the world pharmaceutical market [6, 7].

The mechanism of action of phloroglucinol and its natural derivatives is currently not fully understood and is the subject of intensive study by various groups of scientists using various experimental models *in vitro* and *in vivo*, as well as various sets of phloroglucinol derivatives. This approach allows obtaining detailed information about the structural features of the phloroglucinol pharmacophore and its biochemical precursors and metabolites.

In particular, the inhibitory effect of 1,2,3-trihydroxybenzene (pyrogallol) on the activity of catechol-O-methyltransferase (COMT) was previously well known [23]. In special experiments, the effects of phenol, phenolic ethanolamines, dihydroxybenzenes, trihydroxybenzenes and related compounds on the activity of catechol-O-methyltransferase in rat liver *in vitro* were studied [26].

Further studies have shown that 1,3,5-trihydroxybenzene (phloroglucinol) exhibits antispasmodic effects in animal experiments and leads to relief of spastic disorders of the urinary tract and bile ducts in patients. By comparing the relative effects of trihydroxybenzenes on smooth muscle of various organs, scientists have found that these compounds have catecholamine-like effects and potentiate the effects of catecholamines.

Thus, this group of researchers concluded that phloroglucinol inhibits catechol-O-methyltransferase activity and its antispasmodic effect is mediated by this mechanism [26, 27].

However, another series of experiments suggests that an equally important mechanism of action of phloroglucinol is its inhibitory effect on the activity of cyclooxygenases 1 and 2 (COX-1 and COX-2) [28]. It is through this pathway that phloroglucinol exerts its effect on the arachidonic acid cascade and prostaglandin biosynthesis. This, in turn, leads to changes in the implementation of inflammatory reactions and in the work of various parts of the body's immune system. In animal studies, phloroglucinol (at a concentration of 2.5–25 μ M) inhibited arachidonic acid-induced platelet aggregation and the biosynthesis of thromboxane B (2) (THB (2)) [29].

ex vivo на 57–71%. Введення флороглюцинолу також підвищувало у мишей час кровотечі [28].

Крім того, дана сполука пригнічує ІЛ-1 β -індукований біосинтез простагландину Е (ПГЕ) у фібробластах [30, 31].

Протективний ефект флороглюцинолу щодо активних форм кисню підтверджено і результатами експериментів інших авторів [30]. У цьому дослідженні вивчали захисні ефекти флороглюцинолу (1,3,5-тригідроксибензолу) щодо розвитку окисного стресу і індукованої ним цитотоксичності в клітинах SH-SY5Y (лінії клітин нейробластоми).

Центральна нервова система особливо вразлива до окиснювального стресу, тому що мозок споживає велику кількість енергії, щоб виконувати свої складні функції. Однак цей орган містить нижчий рівень антиоксидантних ферментів у порівнянні з іншими периферійними тканинами. У культурі клітин SH-SY5Y збільшення продукції активних форм кисню, індуковане перекисом водню, було значно зменшено за рахунок попередньої їх обробки флороглюцинолом [30].

Проведені експерименти виявили, що попередня обробка клітин флороглюцинолом веде до інгібування рівнів біосинтезу 8-ізопростану і 8-гідрокси-деоксигуаніну, карбонілювання білків, викликаних обробкою клітин SH-SY5Y перекисом [30]. Ці результати вказують на те, що флороглюцинол має чітку захисну дію щодо ушкодження клітин індукованого оксидативним стресом в клітинах SH-SY5Y.

Надлишкові кількості активних форм кисню викликають старіння шкіри шляхом деградації базальної мембрани та позаклітинного матриксу в результаті дії матричних металопротеїназ (MMP). Експериментально було доведено, що флороглюцинол пригнічує пошкодження клітин шкіри, індуковане окиснювальним стресом шляхом захоплення АФК і стимулювання антиоксидантних систем [31].

Захисний ефект флороглюцинолу проти активних форм кисню був підтверджений і роботами інших дослідників *in vitro* та *in vivo* [32]. Флороглюцинол значно знижує рівень внутрішньоклітинних активних форм кисню і пошкодження клітинних компонентів (шляхом інгібування таких поцесів, як окиснення ліпідів, ДНК і білка), підвищує життєздатність клітин (через інгібування мітохондріально-опосередкованого каспазного шляху), знижує втрати потенціалу дії мітохондріальною мембраною, знижує рівні активних форм каспаз 9 і 3 та підвищує експресію bcl-2.

Крім того, антиапоптотичний ефект флороглюцинолу доповнюється інгібуванням даною сполукою каскадів кінрази-4 мітоген-активованої протеїнкінази (MKK4 / SEK1), c-Jun NH (2) термінальної кінрази (JNK) і активатора протеїну-1 (AP-1). Флороглюцинол підвищує рівень відновленого глутатіону (GSH) і експресії білка каталітично активної субодиниці глутамат-цистеїн лігази (GCL), яка є лімітуючим ферментом у біосинтезі глутатіону [32].

Здатність флороглюцинолу впливати на потенціал дії та калій-залежні струми у живих клітинах знайшла додаткове підтвердження у роботах науковців, що досліджували аналогічну активність його природних похідних [33]. Дані сполуки впливали на скорочення свіжовиділених кардіоміоцитів із шлуночка щурів,

Phloroglucinol (at concentrations of 100–250 μ M) also showed a slight cytotoxicity towards platelets, as well as the ability to inhibit the activity of cyclooxygenases COX-1 and COX-2 by 45–74% and 49–72%, respectively (at concentrations of 10–50 μ M).

At concentrations of 1 μ M and 5, phloroglucinol reduced arachidonic acid-induced production of reactive oxygen species (ROS) in platelets by 30% and 53%, with IC₅₀ = 13.8 μ M.

Phloroglucinol also inhibited PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate)-stimulated production of reactive oxygen species in neutrophils. Preincubation of platelets with phloroglucinol (at concentrations of 10–25 μ M) significantly attenuated the arachidonic acid-induced ERK (extracellular signal-regulated kinase) signaling pathway and p38 phosphorylation [30].

Intravenous administration of phloroglucinol (at doses of 2.5 and 5 μ mol/mouse) inhibited arachidonic acid-induced platelet aggregation *ex vivo* by 57–71%. Administration of phloroglucinol also increased bleeding time in mice [28].

In addition, this compound inhibits IL-1 β -induced prostaglandin E (PGE) biosynthesis in fibroblasts [30, 31].

The protective effect of phloroglucinol against reactive oxygen species has been confirmed by the results of experiments by other authors [30]. In this study, the protective effects of phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) against the development of oxidative stress and its induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells (a neuroblastoma cell line) were studied.

The central nervous system is particularly vulnerable to oxidative stress, because the brain consumes a large amount of energy to perform its complex functions. However, this organ contains lower levels of antioxidant enzymes compared to other peripheral tissues. In cultured SH-SY5Y cells, the increase in reactive oxygen species production induced by hydrogen peroxide was significantly reduced by pretreatment with phloroglucinol [30].

The experiments showed that pretreatment of cells with phloroglucinol inhibited the levels of 8-isoprostane and 8-hydroxydeoxyguanine biosynthesis, protein carbonylation induced by peroxide treatment of SH-SY5Y cells [30]. These results indicate that phloroglucinol has a clear protective effect against oxidative stress-induced cell damage in SH-SY5Y cells.

Excessive amounts of reactive oxygen species cause skin aging by degrading the basement membrane and extracellular matrix as a result of the action of matrix metalloproteinases (MMPs). It has been experimentally proven that phloroglucinol inhibits oxidative stress-induced skin cell damage by scavenging ROS and stimulating antioxidant systems [31].

The protective effect of phloroglucinol against reactive oxygen species has been confirmed by other researchers *in vitro* and *in vivo* [32]. Phloroglucinol significantly reduces the level of intracellular reactive oxygen species and damage to cellular components (by inhibiting processes such as lipid, DNA and protein oxidation), increases cell viability (by inhibiting the mitochondrial-mediated caspase pathway), reduces the loss of mitochondrial membrane action potential, reduces the levels of active forms of caspases 9 and 3 and increased expression of bcl-2.

утримання ними йонів Ca^{2+} , потенціал дії їх мембран та Ca^{2+} - і K^{+} -струми. Відзначалось збільшення амплітуди і площі та сповільнення зниження швидкості Ca^{2+} -переходів у міоцитах [33].

Ці ефекти супроводжувалися збільшенням Ca^{2+} -навантаження саркоплазматичного ретикулу та збільшенням ступеня скорочення міоцитів у відповідь на потенціали дії. Помітно збільшувалась тривалість потенціалу дії в міоцитах, пригнічувався Ca^{2+} -незалежний вихід назовні K^{+} [33].

Механізмам дії флороглюцинолу була присвячена ціла магістерська дисертаційна робота Yuan H.P., захищена у Китаї 2006 року [34]. Результати дослідження показали, що флороглюцинол, окрім вже вищезгаданих механізмів, можливо, реалізує свій спазмолітичний ефект безпосередньо пригнічуючи потенціал чутливих до кальцію каналів гладеньких м'язів.

В експериментах на щурах була досліджена здатність флороглюцинолу захоплювати активні форми кисню, пригнічувати утворення кінцевих продуктів глікозилювання (AGEs), впливати на функціонування фосфодіестерази типу 5, регулювати рівень глюкози сироватки, сексуальну функцію, роботу м'язів пеніса, гладеньких м'язів *corpus cavernosum* та вміст колагену [35]. Також оцінювалась здатність флороглюцинола захоплювати 2,2-дифеніл-1-пікрилгідраліл (DPPH) та нітрогеноксид (NO).

Метою ще одного дослідження *in silico* була оцінка наявних експериментальних даних з вивчення фармакологічного потенціалу флороглюцинолу, який реалізується за протизапальним механізмом [36]. Інформацію щодо фізичних, хімічних та біологічних властивостей флороглюцину (CID 359) було завантажено з бази даних PubChem Protein COX-2 (PDB ID 6cox) та бази даних Protein Data Bank. У *in silico* експериментах віртуальна сполука флороглюцинол вивчалась за допомогою віртуальної програми Molegro Docker 5 з Grid docking X 66,44; Y 27,44; Z 107.23. Результати докінгу були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення Discovery Studio версії 21.1.1.

Результати дослідження *in silico* показали, що молекула флороглюцинолу потенційно високоафінно має зв'язуватися з п'ятьма амінокислотними залишками циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), модифікуючи просторову структуру молекули даного ферменту, і у такий спосіб здатна пригнічувати її активність.

Отже, флороглюцинол потенційно здатен інгібувати активність циклооксигенази ЦОГ-2 (медіатора процесів розвитку запалення в організмі).

Дані дослідження *in silico* знайшли своє логічне продовження вже у експериментах *in vitro* з визначення потенційного протизапального ефекту флороглюцинолу у культурі клітин мишачих макрофагів лінії RAW264.7 після їх стимуляції ліпополісахаридами (LPS) [37]. Для визначення життєздатності клітин, вироблення ними оксиду азоту II NO та утворення активних форм кисню (АФК) проводили аналізи метаболічної активності клітин мишачих макрофагів МТТ, визначали рівні продукції макрофагами оксиду азоту (NO) та активних форм кисню (за допомогою флуоресцентного методу із діацетил-дихлорфлуоресцеїном DCFH-DA). Рівні концентрації прозапальних цитокінів і простагландину Е (PGE) вимірювали за допомогою

In addition, the anti-apoptotic effect of phloroglucinol is complemented by the inhibition of the mitogen-activated protein kinase-4 (MKK4/SEK1), c-Jun NH (2) terminal kinase (JNK) and activator protein-1 (AP-1) cascades by this compound. Phloroglucinol increases the level of reduced glutathione (GSH) and protein expression of the catalytically active subunit of glutamate-cysteine ligase (GCL), which is the rate-limiting enzyme in glutathione biosynthesis [32].

The ability of phloroglucinol to affect action potentials and potassium-dependent currents in living cells was further confirmed by studies of similar activity of its natural derivatives [33]. These compounds affected the contraction of freshly isolated rat ventricular cardiomyocytes, their retention of Ca^{2+} ions, the action potential of their membranes, and Ca^{2+} and K^{+} currents. An increase in the amplitude and area and a slowdown in the decrease in the rate of Ca^{2+} transitions in myocytes were noted [33].

These effects were accompanied by an increase in the Ca^{2+} load of the sarcoplasmic reticulum and an increase in the degree of myocyte contraction in response to action potentials. The duration of the action potential in myocytes was significantly increased, and Ca^{2+} -independent K^{+} efflux was inhibited [33].

The mechanisms of action of phloroglucinol were the subject of an entire master's thesis by Yuan H.P., defended in China in 2006 [34]. The results of the study showed that phloroglucinol, in addition to the above-mentioned mechanisms, may exert its antispasmodic effect by directly inhibiting the potential of calcium-sensitive smooth muscle channels.

In experiments on rats, the ability of phloroglucinol to scavenge reactive oxygen species, inhibit the formation of advanced glycation end products (AGEs), affect the functioning of phosphodiesterase type 5, regulate serum glucose levels, sexual function, penile muscle function, corpus cavernosum smooth muscle, and collagen content was investigated [35]. The ability of phloroglucinol to scavenge 2,2-diphenyl-1-picrylhydralyl (DPPH) and nitric oxide (NO) was also evaluated.

The aim of another *in silico* study was to evaluate the available experimental data on the pharmacological potential of phloroglucinol, which is implemented by an anti-inflammatory mechanism [36]. Information on the physical, chemical and biological properties of phloroglucinol (CID 359) was downloaded from the PubChem Protein COX-2 database (PDB ID 6cox) and the Protein Data Bank database. In *in silico* experiments, the virtual compound phloroglucinol was studied using the Molegro Docker 5 virtual program with Grid docking X 66.44; Y 27.44; Z 107.23. The docking results were analyzed using Discovery Studio software version 21.1.1.

The results of the *in silico* study showed that the phloroglucinol molecule has the potential to bind with high affinity to five amino acid residues of cyclooxygenase-2 (COX-2), modifying the spatial structure of the enzyme molecule, and thus is able to inhibit its activity.

Therefore, phloroglucinol is potentially able to inhibit the activity of cyclooxygenase COX-2 (a mediator of inflammation in the body) and can be considered as a strong candidate for the therapy of inflammation in the human body. These *in silico* studies have already

методу ELISA. Рівні експресії білка визначали методом вестерн-блоттингу.

Результати дослідження на культурі мишачих макрофагів показали, що обробка культури клітин флороглуцинолом дала багатообіцяючий протизапальний ефект шляхом зниження продукції NO, секреції прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β та IL-6), продукції простагландину PGE, рівнів експресії білка індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), а також утворення активних форм кисню у LPS-стимульованих мишачих макрофагах лінії RAW264.7.

Таким чином, результати вивчення можливих механізмів реалізації фармакологічних ефектів флороглуцинолу свідчать, що він здатен безпосередньо впливати на різні ланки метаболізму ліпідів, оксиду азоту, структуру та функціонування ДНК і білків, інших медіаторів процесів запалення та больових реакцій, а також на потенціал різних мембранних структур (каналів), що зумовлює потенційний високий фармакологічний ефект пропонованого лікарського засобу при лікуванні гострих болів, пов'язаних із функціональними розладами шлунково-кишкового тракту та жовчовивідних шляхів, а також – при лікуванні спазматичних і гострих больових проявів у інших органах.

Щодо механізму дії симетикону, то цей препарат – хімічно інертна суміш полідиметилсилоксану і силікагелю, він фізіологічно неактивний при пероральному застосуванні [6, 7]. Він гідрофобний і стабільний при підвищених температурах. Через свою властивість зменшувати поверхневий натяг рідини, симетикон запобігає утворенню бульбашок і утриманню газу в піні, що може допомогти усунути метеоризм [6, 7].

Оскільки симетикон є біологічно інертною сполукою, то він не має біологічного механізму дії. Його фармакологічний ефект реалізується за законами фізико-хімічних процесів. Він, формуючи антибульбашкове покриття, змінює поверхневий натяг бульбашок кишкового газу, змушуючи їх об'єднуватися в більші бульбашки, які можуть надалі поглинатися стінками кишечника або виводитися з перистальтикою [6, 7].

Кількісні параметри його впливу на бульбашкоутворюючі системи, що містили синтетичний шлунковий сік і поверхнево-активну речовину (аніонну поверхнево-активну речовину, катіонну поверхнево-активну речовину, мильний розчин) вивчали в експериментах *in vitro* шляхом вимірювання поверхневого натягу, стабільності бульбашкової піни і початкової щільності піни [7, 38]. Вплив симетикону на кожну з досліджуваних систем був результатом поєднання двох основних процесів: дренажу рідини з бульбашкових плівок і розриву відносно щільної рідинної поверхневої плівки.

Раніше експериментально було показано, що сам полідиметилсилоксан або ця сполука в поєднанні з гідрофільним кремнеземом не виявляє протипінної активності і, навіть, більше того, при певних поверхневих концентраціях він може стабілізувати рідинну плівку. Однак, ситуація кардинально змінюється внаслідок введення в систему гідрофобної речовини. У присутності домішки колоїдного гідрофобного кремнезему полідиметилсилоксан вже набуває властивостей дуже ефективного піногасника. Це свідчить про те, що

found their logical continuation in *in vitro* experiments to determine the potential anti-inflammatory effect of phloroglucinol in the culture of mouse macrophage cells of the RAW264.7 line after their stimulation with lipopolysaccharides (LPS) [37]. To determine the viability of cells, their production of nitric oxide II NO and the formation of reactive oxygen species (ROS), MTT metabolic activity analyses of mouse macrophage cells were performed, and the levels of production of nitric oxide (NO) and reactive oxygen species by macrophages were determined (using the fluorescent method with diacetyl-dichlorofluorescein DCFH-DA). The levels of pro-inflammatory cytokines and prostaglandin E (PGE) were measured using the ELISA method. Protein expression levels were determined by Western blotting.

The results of the study on murine macrophage culture showed that treatment of cell culture with phloroglucinol gave a promising anti-inflammatory effect by reducing NO production, secretion of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β and IL-6), prostaglandin PGE production, protein expression levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2), and the formation of reactive oxygen species in LPS-stimulated murine macrophages of the RAW264.7 line.

Thus, the results of studying the possible mechanisms of implementation of the pharmacological effects of phloroglucinol indicate that it is able to directly influence various links in the metabolism of lipids, nitric oxide, the structure and functioning of DNA and proteins, other mediators of inflammatory processes and pain reactions, as well as the potential of various membrane structures (channels), which determines the potential high pharmacological effect of the proposed drug in the treatment of acute pain associated with functional disorders of the gastrointestinal tract and biliary tract, as well as in the treatment of spasmodic and acute pain manifestations in other organs.

Regarding the mechanism of action of simethicone, this drug is a chemically inert mixture of polydimethylsiloxane and silica gel, it is physiologically inactive when administered orally [6, 7]. It is hydrophobic and stable at elevated temperatures. Due to its property of reducing the surface tension of liquids, simethicone prevents the formation of bubbles and the retention of gas in the foam, which can help eliminate flatulence [6, 7].

Since simethicone is a biologically inert compound, it does not have a biological mechanism of action. Its pharmacological effect is realized according to the laws of physicochemical processes. By forming an anti-bubble coating, it changes the surface tension of intestinal gas bubbles, causing them to coalesce into larger bubbles, which can then be absorbed by the intestinal walls or excreted with peristalsis [6, 7].

Quantitative parameters of its effect on bubble-forming systems containing synthetic gastric juice and surfactant (anionic surfactant, cationic surfactant, soap solution) were studied in *in vitro* experiments by measuring surface tension, bubble foam stability and initial foam density [7, 38]. The effect of simethicone on each of the studied systems was the result of a combination of two main processes: drainage of liquid from bubble films and rupture of a relatively dense liquid surface film.

полідиметилсилоксан і гідрофобний діоксид кремнію, очевидно, діють комплементарно, інгібуючи процеси піноутворення.

Поверхневі властивості полідиметилсилоксану, такі як здатність створювати низький поверхневий натяг, поверхнева в'язкість і гідрофобність, дозволяють цій речовині легко поширюватися по поверхнях плівок. Таким чином, краплі полідиметилсилоксану можуть легко зануритись в пінну рідку плівку і контактувати з обома поверхнями плівки, потоншуючи її. У такому випадку точки контакту краплі симетикону із плівкою стають місцями розриву плівки.

Частинки кремнезему, дисперговані у полідиметилсилоксані, взаємодіють з ним, скорочуючи час, необхідний для потоншення рідкої плівки, що призводить до більш швидкого її розриву. Ефект симетикону залежить не тільки від його власної концентрації в системі, а й від фізико-хімічних властивостей інших складових [6, 7].

Вплив флороглюцинолу та симетикону на експериментальні моделі *in vivo*. Фармакодинаміка флороглюцинолу була детально досліджена ще у 60-х роках минулого століття у роботах Cahen R. та ін. [39–42]. Зокрема здатність даного препарату викликати розслаблення гладеньких м'язів була спочатку вивчена *in vitro* на декількох експериментальних моделях: на *duodenum* щура, на *ileum* та уретрі мурчака, на уретрі собаки [36]. У якості референтного препарату було використано папаверин. Крім того вплив на коронарний потік було оцінено на 11 ізольованих серцях кролів.

Результати експериментів *in vitro* підтвердили ефективність флороглюцинолу як спазмолітика на всій батареї тестів у порівнянні із папаверином. В цілому, флороглюцинол *in vitro* найменше виявляв свою ефективність як спазмолітик на тканинах серця кролів, а от найбільш виражений його ефект був зареєстрований в експериментах на уретрі мурчаків [39].

In vivo у собак флороглюцинол в дозах 25 мг/кг та 50 мг/кг суттєво не знижував біліарний інтрадуктальний тиск, а от у дозі 100 мг/кг його ефект на даний показник вже був значно помітнішим та тривалішим. Кишечник собак виявився менш чутливим до дії флороглюцинолу: необхідним було застосування дози 200 мг/кг для одержання суттєвого пригнічення тону-су та спастичних скорочень, індукованих хлоридом барію. Так само внутрішньовенне введення 100 мг/кг флороглюцинолу не спричиняло помітного ефекту на кров'яний тиск, тоді як доза 200 мг/кг викликала його зниження на 29%.

Таким чином, у результаті проведених досліджень було показано, що флороглюцинол є спазмолітиком як у системах *in vitro*, так і *in vivo* [39–42]. При цьому на відміну від багатьох інших фенолів, його фармакологічна активність не зменшується за умов внутрішньовенного введення.

It was previously experimentally shown that polydimethylsiloxane itself or this compound in combination with hydrophilic silica does not exhibit antifoam activity and, moreover, at certain surface concentrations it can stabilize the liquid film. However, the situation changes dramatically due to the introduction of a hydrophobic substance into the system. In the presence of colloidal hydrophobic silica, polydimethylsiloxane already acquires the properties of a very effective defoamer. This indicates that polydimethylsiloxane and hydrophobic silicon dioxide apparently act complementary, inhibiting the processes of foam formation.

The surface properties of polydimethylsiloxane, such as the ability to create low surface tension, surface viscosity and hydrophobicity, allow this substance to easily spread over the surfaces of films. Thus, drops of polydimethylsiloxane can easily immerse in the foamy liquid film and contact both surfaces of the film, thinning it.

In this case, the points of contact of the drop of simethicone with the film become the sites of film rupture. Silica particles dispersed in polydimethylsiloxane interact with it, reducing the time required for thinning of the liquid film, which leads to its faster rupture. The effect of simethicone depends not only on its own concentration in the system, but also on the physicochemical properties of its other components [6, 7].

The effect of phloroglucinol and simethicone on experimental models *in vivo*. The pharmacodynamics of phloroglucinol was studied in detail back in the 1960s in the works of Cahen R. et al. [39–42]. In particular, the ability of this drug to cause smooth muscle relaxation was first studied *in vitro* on several experimental models: on the rat duodenum, on the ileum and urethra of the rat, and on the urethra of the dog [36].

Papaverine was used as a reference drug. In addition, the effect on coronary flow was evaluated on 11 isolated rabbit hearts. The results of *in vitro* experiments confirmed the effectiveness of phloroglucinol as an antispasmodic on the entire battery of tests in comparison with papaverine. In general, phloroglucinol *in vitro* showed the least effectiveness as an antispasmodic on rabbit heart tissues, while its most pronounced effect was recorded in experiments on the urethra of the rat [39].

In vivo in dogs, phloroglucinol at doses of 25 mg/kg and 50 mg/kg did not significantly reduce biliary intraductal pressure, but at a dose of 100 mg/kg its effect on this indicator was much more pronounced and prolonged. The intestine of dogs was less sensitive to the action of phloroglucinol: a dose of 200 mg/kg was necessary to obtain a significant suppression of tone and spastic contractions induced by barium chloride. Similarly, intravenous administration of 100 mg/kg of phloroglucinol did not cause a noticeable effect on blood pressure, while a dose of 200 mg/kg caused a 29% decrease in it.

Thus, the studies conducted showed that phloroglucinol is an antispasmodic both *in vitro* and *in vivo* systems [39–42]. At the same time, unlike many other phenols, its pharmacological activity does not decrease under conditions of intravenous administration.

A useful pharmacological property of phloroglucinol is the fact that this drug very weakly inhibits normal peristalsis, but effectively relaxes the intestine in case of spasm. The spasmolytic effect of phloroglucinol

Корисною фармакологічною властивістю флороглюцинолу є та обставина, що даний препарат дуже слабо пригнічує нормальну перистальтику, але ефективно розслаблює кишечник у разі виникнення спазму. Спазмолітична дія флороглюцинолу високо селективна: суттєво впливаючи на біліарний тракт та уретру, він має помітно менший вплив на судини, фактично не викликаючи змін системного кров'яного тиску.

Експерименти Inoue S. також підтвердили, що флороглюцинол (у дозі 10 мг/кг) не спричиняв негативного впливу на кров'яний тиск чи респіраторні рухи [40]. Амплітуда скорочень ізольованого передсердя кроля змінювалась слабо та транзиторно після аплікацій флороглюцинолу у концентраціях до 2×10^{-4} М. Ефекти даної сполуки на собаках були аналогічні її впливу на кролів [40].

Вивчення впливу флороглюцинолу на жовчний міхур та жовчні протоки показало, що дана сполука частково блокувала скорочення ізольованого жовчного міхура мурчака, індуковане ацетилхоліном. Внутрішньовенне введення від 1 до 10 мг/кг флороглюцинолу викликало стимуляцію відтоку жовчі та потенціювання ефектів катехоламінів [40].

Дослідження останнього десятиріччя дозволили розширити уявлення науковців щодо фармакодинаміки флороглюцинолу.

Зокрема, проведене порівняльне вивчення ефектів деяких антиспазмодиків за умов лікування синдрому подразненої товстої кишки показало, що флороглюцинол є високо ефективним спазмолітиком, що добре забезпечує зменшення болю у комплексній терапії синдрому подразненої товстої кишки в плацебо-контрольованому дослідженні [22].

Цей спазмолітик також має відмінний профіль безпеки. Як сполука, що блокує Т-тип кальцієвих каналів, він може усувати вісцеральну гіперчутливість у моделях на тваринах, що робить його потенційним кандидатом для розробки нових терапевтичних агентів при лікуванні даної патології [22].

Вивчення впливу спазмолітичних препаратів на моторику товстої кишки собаки на собаках [43] підтвердило високу селективність флороглюцинолу, яка була відзначена ще у експериментах Cahen R. та ін. [39].

Було також проведене дослідження впливу флороглюцинолу за умов ниркової ішемії і реперфузійного ушкодження у щурів [44]. Сорок вісім самців щурів лінії Вістар були розподілені на 3 групи (16 щурів на групу): 1 – контроль, 2 – тварини, що одержували фізіологічний розчин, і 3 – тварини, що одержували розчин флороглюцинолу. Після видалення правої нирки, ниркову ішемію і реперфузійне ушкодження індукували шляхом затиску лівої ниркової артерії протягом 45 хв з наступною реперфузією. Щурам вводили флороглюцинол (у дозі 30 мг/кг, внутрішньочеревинно) або фізіологічний розчин (у відповідному об'ємі) за 15 хв до ішемії нирок. Кров і нирки відбирали через 6 і 24 год після реперфузії. Були оцінені: функціональний стан нирок, гістологічні зміни їх тканин і виміряні рівні сироваткового креатиніну і азоту сечовини плазми крові.

У тканинах нирок також визначалися рівні активності каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каспази-3, ядерного фактора-капа В (NF-κB), а також вмісту малонового діальдегіду.

is highly selective: significantly affecting the biliary tract and urethra, it causes a noticeably smaller effect on the vessels, practically not causing changes in systemic blood pressure.

Inoue S.'s experiments also confirmed that phloroglucinol (at a dose of 10 mg/kg) did not cause any negative effect on blood pressure or respiratory movements [40].

The amplitude of contractions of the isolated atrium of the rabbit changed weakly and transiently after applications of phloroglucinol in concentrations up to 2×10^{-4} M. The effects of this compound on dogs were similar to its effects on rabbits [40].

A study of the effects of phloroglucinol on the gallbladder and bile ducts showed that this compound partially blocked the contraction of the isolated gallbladder of the mouse, induced by acetylcholine.

Intravenous administration of 1 to 10 mg/kg of phloroglucinol caused stimulation of bile outflow and potentiation of the effects of catecholamines [40]. Research over the past decade has broadened scientists' understanding of the pharmacodynamics of phloroglucinol. In particular, a comparative study of the effects of a number of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome showed that phloroglucinol is a highly effective antispasmodic, providing good pain relief in the complex therapy of irritable bowel syndrome in a placebo-controlled study [22].

This antispasmodic also has an excellent safety profile. As a T-type calcium channel blocker, it can eliminate visceral hypersensitivity in animal models, making it a potential candidate for the development of new therapeutic agents in the treatment of this pathology [22].

A study of the effect of antispasmodic drugs on colonic motility in dogs [43] confirmed the high selectivity of phloroglucinol, which was noted in the experiments of Cahen R. et al. [39].

A study of the effect of phloroglucinol under conditions of renal ischemia and reperfusion injury in rats was also conducted [44]. Forty-eight male Wistar rats were divided into 3 groups (16 rats per group): 1 – control, 2 – animals receiving saline, and 3 – animals receiving phloroglucinol solution. After removal of the right kidney, renal ischemia and reperfusion injury was induced by clamping the left renal artery for 45 min followed by reperfusion. Rats were injected with phloroglucinol (30 mg/kg, intraperitoneally) or saline (in the appropriate volume) 15 min before renal ischemia. Blood and kidneys were collected 6 and 24 h after reperfusion. The following were assessed: renal functional status, histological changes in their tissues, and serum creatinine and plasma urea nitrogen levels.

The levels of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, caspase-3, nuclear factor-kappa B (NF-κB), and malondialdehyde were also determined in kidney tissues.

The results showed that phloroglucinol administration significantly attenuated renal dysfunction and histological damage induced by ischemia and subsequent reperfusion injury of the kidneys ($P < 0.05$). Moreover, in apoptotic tubular cells, the levels of caspase-3 activity and active nuclear factor kappa B were dramatically reduced after phloroglucinol treatment. Phloroglucinol protected mouse kidney tissues from ischemia and reperfusion injury by

Одержані результати показали, що введення флороглюцинолу значно послаблювало ниркову дисфункцію та гістологічні пошкодження, викликані ішемією і наступним реперфузійним ушкодженням нирок ($P < 0,05$). Більше того, в апоптотичних трубчастих клітинах рівні активності каспази-3 і активного ядерного фактора каппа В різко зменшилися після лікування флороглюцинолом. Флороглюцинол захищав тканини нирок мишей від ішемії і реперфузійного ушкодження, пригнічуючи процеси окиснювального стресу, запалення і апоптозу клітин [44, 45].

Флороглюцинол загалом відіграє важливу роль в інгібуванні окисного стресу і запальних реакцій. Стимуляція експресії цитокінів запальних процесів: фактора некрозу пухлин-альфа і інтерлейкіну-6 у циклофосфамід-оброблених щурів також була пригнічена у флороглюцинол-лікованих щурів, так само як і циклофосфамід-індуковане значне підвищення активності мієлопероксидази та активності каталази сечового міхура.

Отже, застосування флороглюцинолу паралельно інгібувало процеси окисного стресу, запалення і гіперактивності в сечовому міхурі [46].

Здатність флороглюцинолу і його похідних пригнічувати прояви запалення, діючи у якості антагоністів тромбоксану A_2 та лейкотрієну D4, знайшла підтвердження і у дослідженнях інших науковців [47].

Флороглюцинол зменшував моторний функціональний дефіцит на тваринній моделі хвороби Паркінсона шляхом підвищення активності ядерного транскрипційного фактора Nrf2 [48]. В даному дослідженні науковці вивчали, чи виявляє флороглюцинол (1,3,5-тригідроксибензол) певні терапевтичні ефекти на клітинній і тваринній моделях хвороби Паркінсона.

Хвороба Паркінсона є другим найбільш поширеним, хронічним і прогресуючим нейродегенеративним захворюванням у людини і клінічно характеризується руховими розладами, такими як брадикінезія, ригідність, постуральна нестабільність, порушення ходи і тремор у стані спокою. У головному мозку пацієнтів з хворобою Паркінсона дофамінергічна втрата нейронів спостерігається в чорній субстанції. Хоча точні механізми, що лежать в основі хвороби Паркінсона в значній мірі наразі невідомі, мітохондріальну дисфункцію і оксидативний стрес вважають важливими факторами, які викликають виникнення цього захворювання.

Введення флороглюцинолу призвело до ослаблення функціонального моторного дефіциту тварин із відтворенням моделі хвороби Паркінсона [48]. Крім того, флороглюцинол пом'якшував втрати синапсів нейронами. При цьому пригнічувалось збільшення утворення активних форм кисню, перекисне окиснення ліпідів, утворення карбонільованих білків і 8-гідроксигуаніну, що зазвичай супроводжують дане захворювання.

Одержані дані свідчать про здатність флороглюцинолу безпосередньо впливати на тканини і клітини нервової системи як в цілому, так і на механізми формування больових відчуттів зокрема [48].

Флороглюцинол послаблював пізнавальні дефіцити мишей лінії 5XFAD на експериментальній тваринній моделі хвороби Альцгеймера [49].

Хвороба Альцгеймера є найбільш поширеною формою недоумства серед літніх людей.

suppressing oxidative stress, inflammation, and cell apoptosis [44, 45].

Phloroglucinol generally plays an important role in inhibiting oxidative stress and inflammatory responses. Stimulation of the expression of inflammatory cytokines: tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in cyclophosphamide-treated rats was also suppressed in phloroglucinol-treated rats, as were cyclophosphamide-induced significant increases in myeloperoxidase activity and urinary bladder catalase activity.

Thus, the use of phloroglucinol simultaneously inhibited the processes of oxidative stress, inflammation and hyperactivity in the urinary bladder [46].

The ability of phloroglucinol and its derivatives to suppress inflammatory manifestations, acting as antagonists of thromboxane A2 and leukotriene D4, was also confirmed in studies by other scientists [47].

Phloroglucinol reduced motor functional deficits in an animal model of Parkinson's disease by increasing the activity of the nuclear transcription factor Nrf2 [48]. In this study, scientists studied whether phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) exhibits certain therapeutic effects in cellular and animal models of Parkinson's disease.

Parkinson's disease is the second most common, chronic, and progressive neurodegenerative disease in humans and is clinically characterized by movement disorders such as bradykinesia, rigidity, postural instability, gait disturbance, and resting tremor. In the brain of patients with Parkinson's disease, dopaminergic neuronal loss is observed in the substantia nigra. Although the exact mechanisms underlying Parkinson's disease are largely unknown, mitochondrial dysfunction and oxidative stress are considered important factors that trigger the onset of this disease.

The administration of phloroglucinol resulted in the attenuation of functional motor deficits in animals with the reproduction of a model of Parkinson's disease [48]. In addition, phloroglucinol mitigated the loss of synapses by neurons. At the same time, the increase in the formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, the formation of carbonyl proteins and 8-hydroxyguanine, which usually accompany this disease, were suppressed.

The obtained data indicate the ability of phloroglucinol to directly affect the tissues and cells of the nervous system as a whole, and the mechanisms of pain formation in particular [48].

Phloroglucinol attenuated the cognitive deficits of 5XFAD mice in an experimental animal model of Alzheimer's disease [49].

Alzheimer's disease is the most common form of dementia among the elderly. Experimental data indicate that mitochondrial dysfunction and oxidative stress are involved in the occurrence of this disease. This study investigated whether phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) could exert a therapeutic effect in a model of Alzheimer's disease [49].

Researchers have found that phloroglucinol inhibits the increase in reactive oxygen species production induced by oligomeric Aβ1-42 (1-42) in the HT-22 hippocampal cell line. In addition, phloroglucinol has been shown to improve dendritic density in primary hippocampal neuronal cultures and to reduce cognitive impairment

Експериментальні дані свідчать, що мітохондріальна дисфункція і окисдаивний стрес залучені до виникнення цього захворювання.

У даному дослідженні вивчали чи може флороглюцинол (1,3,5-тригідроксибензол) справляти терапевтичний ефект на моделі хвороби Альцгеймера [49].

Науковці виявили, що флороглюцинол пригнічує збільшення утворення активних форм кисню, індуковане олігомерним А β 1-42 (1-42) в HT-22 лінії клітин гіпокампу. Крім того, було показано, що флороглюцинол поліпшує дендритну щільність у первинних культурах нейронів гіпокампу, а також *in vivo* зменшує порушення когнітивної дисфункції в 22-тижневих мишей лінії 5XFAD (Tg6799), які використовуються в якості моделі хвороби Альцгеймера у тварин [49].

Флороглюцинол захищає бета-клітини підшлункової залози (INS-1 β -клітини) при глюкотоксично-індукованому їх апоптозі [49, 50]. Зменшення кількості панкреатичних бета-клітин і порушення їх функції є ключовими факторами в розвитку діабету 2-го типу. Вивчення здатності флороглюцинолу захистити за цих умов клітини підшлункової залози від апоптозу показало, що при високих концентраціях глюкози (30 мМ), які індукували загибель β -клітин, рівень індукованого апоптозу був значно знижений у клітинах, попередньо оброблених 100 мкМ флороглюцинолу.

Лікування флороглюцинолом у діапазоні концентрацій 10–100 мкМ збільшувало життєздатність панкреатичних бета-клітин і призводило до зниження внутрішньоклітинних рівнів активних форм кисню, окису азоту та інгібування процесів перекисного окиснення ліпідів. Крім того, флороглюцинол помітно знижував експресію білка Вах, цитохрому С і каспази 9, за умов одночасного збільшення експресії антиапоптичного білка Bcl-2.

Симетикон, що є інертним у тканинах і середовищах організму, відзначається системною фармакологічною та фармакокінетичною інертністю в організмі ссавців [6, 7].

Дані доклінічних досліджень *in vitro* та *in vivo* не виявили жодних застережень щодо застосування флороглюцинолу та симетикону для комбінованої терапії спастичних станів шлунково-кишкового тракту.

Флороглюцинол не реалізує своїх прямих ефектів безпосередньо за рецептор-опосередкованим механізмом, а отже не конкурує за свої власні рецептори із іншими лікарськими засобами.

Симетикон є хімічно та біологічно інертним, тому також не взаємодіє з рецепторами, не метаболізується в організмі, не впливає на синаптичні структури та міжмолекулярні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Що ж до взаємодії із спазмолітиками, то в експерименті на щурах були оцінені антиноцицептивні ефекти спазмолітика альверину та симетикону, застосованих як окремо, так і разом, на спричинену стресом гіперчутливість товстої кишки до розтягнення [51]. Була також експериментально перевірена наявність впливу симетикону на зміну проникності даного спазмолітика.

У дослідженні використовували групи з 8–10 самок дорослих щурів лінії Wistar (200–250 г), яких утримували окремо. Кишкову парацелюлярну проникність оцінювали після відтворення стресу методом двогодинного часткового обмеження рухливості, шляхом перорального введення ^{51}Cr -EDTA, та збору 24-годинної

in vivo в 22-тижневих 5XFAD (Tg6799) мишей, які є використані як тваринна модель хвороби Альцгеймера [49].

Флороглюцинол захищає панкреатичні бета-клітини (INS-1 β cells) від глюкотоксично-індукованого апоптозу [49, 50]. Зменшення панкреатичних бета-клітин і дисфункція є ключовими факторами в розвитку діабету 2-го типу. Вивчення здатності флороглюцинолу захищати панкреатичні бета-клітини від апоптозу за цих умов показало, що при високих концентраціях глюкози (30 мМ), які індукували загибель β -клітин, рівень індукованого апоптозу був значно знижений у клітинах, попередньо оброблених 100 μM флороглюцинолу.

Лікування флороглюцинолом у діапазоні концентрацій 10–100 μM збільшувало життєздатність панкреатичних бета-клітин і призводило до зниження внутрішньоклітинних рівнів активних форм кисню, окису азоту та інгібування процесів перекисного окиснення ліпідів. Крім того, флороглюцинол помітно знижував експресію білка Вах, цитохрому С і каспази 9, за умов одночасного збільшення експресії антиапоптичного білка Bcl-2.

Симетикон, що є інертним у тканинах і середовищах організму, відзначається системною фармакологічною та фармакокінетичною інертністю в організмі ссавців [6, 7].

Дані доклінічних досліджень *in vitro* та *in vivo* не виявили жодних застережень щодо застосування флороглюцинолу та симетикону для комбінованої терапії спастичних станів шлунково-кишкового тракту.

Флороглюцинол не реалізує своїх прямих ефектів безпосередньо за рецептор-опосередкованим механізмом, а отже не конкурує за свої власні рецептори із іншими лікарськими засобами.

Симетикон є хімічно та біологічно інертним, тому також не взаємодіє з рецепторами, не метаболізується в організмі, не впливає на синаптичні структури та міжмолекулярні взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Що ж до взаємодії із спазмолітиками, то в експерименті на щурах були оцінені антиноцицептивні ефекти спазмолітика альверину та симетикону, застосованих як окремо, так і разом, на спричинену стресом гіперчутливість товстої кишки до розтягнення [51]. Була також експериментально перевірена наявність впливу симетикону на зміну проникності даного спазмолітика.

У дослідженні використовували групи з 8–10 самок дорослих щурів лінії Wistar (200–250 г), яких утримували окремо. Кишкову парацелюлярну проникність оцінювали після відтворення стресу методом двогодинного часткового обмеження рухливості, шляхом перорального введення ^{51}Cr -EDTA, та збору 24-годинної

У дослідженні використовували групи з 8–10 самок дорослих щурів лінії Wistar (200–250 г), яких утримували окремо. Кишкову парацелюлярну проникність оцінювали після відтворення стресу методом двогодинного часткового обмеження рухливості, шляхом перорального введення ^{51}Cr -EDTA, та збору 24-годинної

У дослідженні використовували групи з 8–10 самок дорослих щурів лінії Wistar (200–250 г), яких утримували окремо. Кишкову парацелюлярну проникність оцінювали після відтворення стресу методом двогодинного часткового обмеження рухливості, шляхом перорального введення ^{51}Cr -EDTA, та збору 24-годинної

сечі. Кількість спазмів у животі під час розтягнення товстої кишки оцінювали у тварин, оснащених електродними на поперечно-смугастих м'язах живота.

Результати експериментів засвідчили, що симетикон при застосуванні у дозі 200 мг/кг перорально двічі на день, зменшував спричинене стресом підвищення проникності товстої кишки та її гіперчутливість до розтягнення [51].

При застосуванні окремо самого альверину в дозі 10 мг/кг перорально він також зменшував спричинену стресом гіперчутливість товстої кишки до розтягнення; менші дози спазмолітика були неефективними.

Однак у випадку, коли альверин в «неактивній» дозі вводили сумісно з симетиконом, така комбінація набувала здатності пригнічувати спричинену стресом гіперчутливість товстої кишки до розтягнення. Таким чином експериментально було доведено, що симетикон посилював антиноцицептивну дію спазмолітика альверину [51].

Клінічні ефекти флороглюцинолу, симетикону та їх комбінації. Клінічне застосування флороглюцинолу почалось в 60-ті роки минулого століття. У хворих на синдром подразненого кишечника флороглюцинол статистично достовірно переважає за ефективністю плацебо щодо зняття абдомінального болю і полегшення симптомів [52, 53].

Досвід застосування флороглюцинолу за умов поєднання СПК із функціональною диспепсією показав наявність позитивних результатів не лише у хворих із діареєю, але й у пацієнтів із переважанням закріплів і зі змішаним варіантом [54]. Важливо відзначити високу ефективність флороглюцинолу в усуненні симптоматики функціональної диспепсії. При цьому ефективно полегшуються симптоми не лише постпрандіального дистрес-синдрому (при порушеній акомодатії шлунка), але й епігастральний больовий синдром (при вісцеральній гіперчутливості). Це може бути пов'язано з покращенням акомодатії під дією флороглюцинолу і його можливим цитопротекторним ефектом. Ефективність препарату виявилась дещо нижчою лише у хворих із сповільненою евакуацією [54].

У клінічних випробуваннях на людях було проведено порівняльне дослідження ефектів чотирьох спазмолітичних препаратів (прифініуму броміду, пропіноксу, тримебутину малеату і флороглюцинолу/триметилфлороглюцинолу) на неостигмін-індуковану гіпермобільність різних ділянок товстого кишечника і визначено ступінь ефективності кожної із сполук за даної експериментальної моделі [55].

У іншому клінічному випробуванні сімдесят два пацієнти із СПК, що відповідали Римським критеріям III, були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у подвійному сліпому дизайні в паралельних групах, для отримання терапії флороглюцинолом або плацебо протягом двох тижнів [56]. Пацієнтів також спостерігали протягом одного тижня після закінчення лікування.

Головним результатом даного клінічного дослідження була частка пацієнтів, які відповіли на лікування, та були класифіковані як хворі з «помірним або більшим за помірне покращенням» відповідно до оцінювання їх загального стану протягом принаймні одного тижня протягом двотижневого періоду лікування.

Вторинні результати даного клінічного дослідження включали частку таких пацієнтів вже за тритижневий

experimentally proven that simethicone enhanced the antinociceptive effect of the antispasmodic alverine [51].

Clinical effects of phloroglucinol, simethicone and their combination. Clinical use of phloroglucinol began in the 1960s. In patients with irritable bowel syndrome, phloroglucinol is statistically significantly superior to placebo in terms of effectiveness in relieving abdominal pain and alleviating symptoms [52, 53].

The experience of using phloroglucinol in the combination of irritable bowel syndrome with functional dyspepsia has shown positive results not only in patients with diarrhea, but also in patients with constipation and a mixed variant [54]. It is important to note the high effectiveness of phloroglucinol in eliminating the symptoms of functional dyspepsia. At the same time, the symptoms of not only postprandial distress syndrome (with impaired gastric accommodation) but also epigastric pain syndrome (with visceral hypersensitivity) are effectively alleviated. This may be due to the weakening of accommodation under the action of phloroglucinol and its possible cytoprotective effect. The effectiveness of the drug was slightly lower only in patients with delayed evacuation [54].

In human clinical trials, a comparative study of the effects of four antispasmodic drugs (prifinium bromide, propinox, trimebutine maleate, and phloroglucinol/trimethylphloroglucinol) on neostigmine-induced hypermobility of different parts of the colon was conducted and the degree of effectiveness of each of the compounds in this experimental model was determined [55].

In another clinical trial, seventy-two patients with irritable bowel syndrome who met the Rome III criteria were randomized 1:1 in a double-blind, parallel-group design to receive phloroglucinol or placebo for 2 weeks [56]. Patients were also followed up for 1 week after the end of treatment.

The primary outcome of this clinical trial was the proportion of patients who responded to treatment and were classified as having «moderate or greater than moderate improvement» according to their global assessment for at least 1 week during the 2-week treatment period.

The secondary outcome of this clinical trial included the proportion of such patients within the 3-week period, i.e., including and during 1 week of observation after the end of treatment, as well as the presence and severity of symptoms of irritable bowel syndrome (abdominal pain/

період, тобто, зокрема й протягом одного тижня спостереження після закінчення лікування, а також – наявність та ступінь вираженості симптомів СПК (біль у животі/дискомфорт, діарея, позиви до дефекації, виділення слизу з калом, здуття живота і метеоризм), частоту та консистенцію стулу, якість життя пацієнтів з синдромом подразненого кишечника.

Результати даного дослідження засвідчили, що частка тих, хто відповів на введення препарату протягом двотижневого періоду лікування була, як правило, вище у групі флороглюцинолу порівняно з плацебо, однак, відмінності не досягали рівня статистичної значущості (55,6% проти 30,6%, $P=0,056$).

Частка респондентів із позитивним результатом протягом тритижневого періоду вже була значно вищою у групі флороглюцинолу порівняно з плацебо (61,6% проти 30,6%, $P=0,013$).

Індивідуальна оцінка симптомів СПК, частота та консистенція стулу мали тенденцію до поліпшення у групі з прийомом флороглюцинолу, однак, ці відмінності не досягали рівня статистичної значущості порівняно з групою плацебо.

Протягом клінічного випробування не було зареєстровано серйозних побічних явищ в обох групах [56].

Завданням нещодавно проведеного метааналізу було оцінити наявні результати клінічних досліджень щодо фармакокінетики та ефективності пероральних і парентеральних засобів на основі флороглюцинолу щодо зменшення болю та спазмів, асоційованих з нирковими або жовчаними кольками [57].

Чотири багатоцентрові, відкриті, рандомізовані порівняльні дослідження фази III були проведені з метою оцінити клінічну ефективність і безпеку застосування флороглюцинолу у пацієнтів з болем і спазмами сечовивідних або жовчних шляхів. Включені до клінічних випробувань пацієнти були рандомізовані на експериментальні групи для отримання флороглюцинолу (перорально або внутрішньом'язово (в/м)/внутрішньовенно (в/в)) та референтного препарату декскетопрофену (у випадку лікування ниркових кольок та болю), нестероїдного протизапального засобу метамізолу або референтного препарату на основі скополаміну (у випадку лікування жовчних кольок) [57].

Первинними результатами у даних клінічних дослідженнях були наявні симптоми та частота спостережуваних спазмів, тоді як вторинними результатами були тривалість досягнутого внаслідок лікування покращення або час між введенням препарату і повторним виникненням симптомів.

Результати показали, що повне усунення болю виникало на 60 хвилину спостереження після введення досліджуваного та референтного препаратів, відсутність повторних болевих епізодів або спастичних явищ тривала до двох діб (повторні напади та спастичність ($VAS \geq 50$ мм) були виявлені лише на другу добу), відзначалось усунення спазму та покращення жовчовідтоку, моторної функції жовчного міхура та проток (підтверджені методами УЗД, КТ або оглядової рентгенографії).

Аналіз даних досліджень дозволяє зробити висновок, що препарати на основі флороглюцинолу для перорального та парентерального застосування показали високу ефективність щодо зменшення болю

discomfort, diarrhea, urge to defecate, mucus discharge with feces, bloating and flatulence), stool frequency and consistency, quality of life of patients with irritable bowel syndrome.

The results of this study showed that the proportion of responders during the 2-week treatment period was generally higher in the phloroglucinol group compared to placebo, however, the differences did not reach statistical significance (55.6% vs. 30.6%, $P=0.056$).

The proportion of responders during the 3-week period was already significantly higher in the phloroglucinol group compared to placebo (61.6% vs. 30.6%, $P=0.013$). Individual assessment of irritable bowel syndrome symptoms, stool frequency and consistency tended to improve in the phloroglucinol group, however, these differences did not reach statistical significance compared to the placebo group.

No serious adverse events were reported in either group during the clinical trial [56].

The aim of a recent meta-analysis was to evaluate the available clinical trial data on the pharmacokinetics and efficacy of oral and parenteral phloroglucinol-based agents in reducing pain and spasm associated with renal or biliary colic [57].

Four multicenter, open-label, randomized, phase III comparative trials were conducted to evaluate the clinical efficacy and safety of phloroglucinol in patients with pain and spasm of the urinary or biliary tract. Patients enrolled in the trials were randomized to receive phloroglucinol (oral or intramuscular (IM)/intravenous (IV)) and the reference drug dexketoprofen (for the treatment of renal colic and pain), the nonsteroidal anti-inflammatory drug metamizole, or the reference drug scopolamine (for the treatment of biliary colic) [57].

The primary outcomes in these clinical trials were the symptoms and frequency of spasms observed, while the secondary outcomes were the duration of improvement achieved as a result of treatment or the time between drug administration and the recurrence of symptoms.

The results showed that complete pain relief occurred at 60 minutes of observation after the administration of the study and reference drugs, the absence of repeated pain episodes or spastic phenomena lasted up to 2 days (repeated attacks and spasticity ($VAS \geq 50$ mm) were detected only on the 2nd day), the resolution of spasm and improvement in bile outflow, motor function of the gallbladder and ducts (confirmed by ultrasound, CT or plain radiography) were noted.

Analysis of these studies suggests that oral and parenteral phloroglucinol-based drugs have been shown to be highly effective in reducing pain and spasm associated with renal and biliary colic, and are safe in these conditions [57].

A randomized trial of tamsulosin, nifedipine, and phloroglucinol in distal ureteral expulsive therapy has also been conducted [54]. In these clinical trials, the efficacy of phloroglucinol was confirmed by such indicators as length of hospital stay, time to stone passage, analgesic effect, need for further hospitalization and endoscopic treatment, and the number of lost work days, quality of life, and side effects [58].

A study was also conducted on the effect of intravenous administration of phloroglucinol at a dose

та спазмів, пов'язаних з нирковою та жовчною коліками, а також і безпечність за даних умов [57].

Також було проведено рандомізоване дослідження ефективності тамсулозину, ніфедипіну і флороглуцинолу за умов експульсивної терапії дистального відділу сечоводів [54]. У цих клінічних дослідженнях ефективність флороглуцинолу була підтверджена за такими показниками, як тривалість перебування у стаціонарі, терміни виведення каменів, знеболювальна дія, потреба в подальшій госпіталізації та ендоскопічному лікуванні, а також кількість втрачених робочих днів, рівень якості життя і наявність побічних ефектів [58].

Було проведено також і вивчення ефекту внутрішньовенного введення флороглуцинолу у дозі 200 мг у поєднанні із 20 мг піроксикаму в якості допоміжного засоба лікування гострої ренальної коліки і встановлено, що флороглуцинол не впливав на ефективність піроксикаму для полегшення болю при гострій нирковій коліці [59].

Флороглуцинол виявляє свій спазмолітичний ефект і на матку. Зокрема, проведені клінічні дослідження підтвердили здатність препарату Spasfon, діючими речовинами якого є флороглуцинол та його похідне – триметилфлороглуцинол, ефективно поліпшувати розкриття шийки матки під час пологів і добре переноситись як організмом матері, так і новонародженого [60].

Клінічне застосування симетикону було розпочате в кінці 1980-х років, спочатку у якості допоміжного засобу при проведенні колоноскопії [61]. Додавання симетикону до розчину для промивання товстої кишки приводило до покращення видимості у товстій кишці, технічно полегшувало тестування та підвищувало точність колоноскопії.

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження було присвячене вивченню ефективності симетикону в лікуванні функціональних шлунково-кишкових розладів [62]. Загалом у ньому брав участь 41 пацієнт. Усі учасники були рандомізовані на дві групи, що одержували, відповідно, терапію з симетиконем або плацебо. Курс лікування становив десять днів.

Група симетикону продемонструвала значне зменшення симптомів функціональних шлунково-кишкових розладів: метеоризму ($P < 0,001$), відчуття тяжкості ($P < 0,001$), здуття ($P < 0,03$), розладів шлунка ($P < 0,02$) порівняно з групою плацебо. Симетикон був безпечним і ефективним засобом для зменшення симптомів функціональних шлунково-кишкових розладів [62].

В іншому клінічному дослідженні порівнювали ефективність симетикону з цизапридом у пацієнтів із функціональною (невиразковою) диспепсією [63]. Після стандартизованого діагностичного обстеження та при мінімум шестиденному вимиванні препаратів, 177 хворих із зареєстрованою функціональною диспепсією були включені до випробування. З них 173 (віком 19–71 рік) були рандомізовані на дві групи та лікувались за допомогою симетикону (84 мг t.d.s.) або цизаприду (10 мг t.d.s.).

На початку випробування та після двох і чотирьох тижнів інтенсивність симптомів була оцінена за шкалою від 0 (відсутній) до 3 (тяжкий) за допомогою стандартизованого опитувальника симптомів. Ефективність лікування була оцінена пацієнтами як «дуже добре», «добре», «помірно» або «немає ефекту».

of 200 mg in combination with piroxicam 20 mg as an adjunct to the treatment of acute renal colic and found that phloroglucinol did not affect the effectiveness of piroxicam for pain relief in acute renal colic [59].

Phloroglucinol also exerts its antispasmodic effect on the uterus. In particular, clinical studies have confirmed the ability of the drug Spasfon, the active ingredients of which are phloroglucinol and its derivative-trimethylphloroglucinol, to effectively improve cervical dilation during labor and to be well tolerated by both the mother and the newborn [60].

The clinical use of simethicone began in the late 1980s, initially as an adjunct to colonoscopy [61]. The addition of simethicone to the colonic lavage solution improved visibility in the colon, made testing technically easier and increased the accuracy of colonoscopy.

A double-blind, placebo-controlled study was devoted to studying the effectiveness of simethicone in the treatment of functional gastrointestinal disorders [62]. A total of 41 patients participated in it. All participants were randomized into two groups, receiving simethicone or placebo therapy for ten days.

The simethicone group demonstrated a significant reduction in symptoms of functional gastrointestinal disorders: flatulence ($P < 0.001$), heaviness ($P < 0.001$), bloating ($P < 0.03$), and indigestion ($P < 0.02$) compared with the placebo group. Simethicone was safe and effective in reducing symptoms of functional gastrointestinal disorders [62].

Another clinical trial compared the efficacy of simethicone with cisapride in patients with functional (non-ulcer) dyspepsia [63]. After a standardized diagnostic examination and a minimum of 6 days of drug washout, 177 patients with documented functional dyspepsia were enrolled in the trial. Of these, 173 (aged 19 ± 71 years) were randomized into two groups and treated with simethicone (84 mg t.d.s.) or cisapride (10 mg t.d.s.).

At baseline and after 2 and 4 weeks, symptom intensity was rated on a scale from 0 (none) to 3 (severe) using a standardized symptom questionnaire. Treatment efficacy was rated by patients as «very good», «good», «moderate», or «no effect».

A total of 166 patients completed the study. After 2 and 4 weeks, 34% and 46% (respectively) of patients treated with simethicone reported significant symptom improvement, compared with 13% and 22% (respectively) of patients treated with cisapride ($P < 0.01$).

After 2 weeks, the difference in improvement in global symptom score was statistically significant in favor of simethicone (D 30.7%, $P < 0.001$) compared with cisapride, whereas the same difference after 4 weeks (D 10.2%, $P < 0.11$) lost statistical significance.

Thus, in patients with functional dyspepsia, simethicone relieved symptoms during the first 2 weeks of treatment significantly better than cisapride [63].

Various authors have studied the use of simethicone in the treatment of *Helicobacter pylori* infection, infantile colic, and exercise-associated gastrointestinal symptoms in professional athletes [64].

Currently, simethicone is the best-known safe antifatulence agent, used for almost fifty years for the symptomatic treatment of flatulence and as a premedication before radiological, endoscopic, and sonographic examinations of the gastrointestinal tract [65].

Загалом 166 пацієнтів завершили дослідження. Через 2 і 4 тижні 34% і 46% (відповідно) пацієнтів, які отримували симетикон, відзначили суттєве покращення симптомів, на відміну від 13% і 22% (відповідно) пацієнтів, які отримували лікування цизапридом ($P < 0,01$).

Через 2 тижні різниця щодо покращення загальної оцінки симптомів була статистично значимою на користь (D 30,7%, $P < 0,001$) симетикону, порівняно з цизапридом, тоді як ця ж різниця через 4 тижні (D 10,2%, $P < 0,11$) втратила статистичну значущість.

Таким чином, у пацієнтів з функціональною диспепсією, симетикон полегшував симптоми протягом перших 2 тижнів лікування значно краще, ніж цизаприд [63].

Різні автори вивчали застосування симетикону в лікуванні гелікобактерної інфекції, дитячих кольок та асоційованих із високими фізичними навантаженнями гастроінтестинальних симптомів у професійних спортсменів [64].

Наразі симетикон є найвідомішим безпечним засобом проти метеоризму, що використовується майже п'ятдесят років для симптоматичного лікування метеоризму та як премедикація перед радіологічними, ендоскопічними та сонографічними дослідженнями шлунково-кишкового тракту [65].

Лікарські засоби на основі симетикону у країнах ЄС застосовуються й у педіатричній популяції для симптоматичної терапії диспепсії, печії, метеоризму і гострого панкреатиту [66].

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності і безпечності симетикону за умов використання у терапії післяопераційного метеоризму проводили на пацієнтах після кесаревого розтину [67]. Його результати показали значне зменшення у пацієнток, що одержували симетикон, суб'єктивних скарг на нудоту, блювання, метеоризм, дискомфорт у животі та біль у животі порівняно з групою плацебо. В перші дні після втручання у 100% пацієнток, які отримували симетикон, відновились перистальтичні рухи, тоді як у групі плацебо вони відзначались лише в 30% пацієнток. Ознаки перистальтики також розвинулись у всіх пацієнтів з групи симетикону, порівняно до 20% у групі плацебо.

Виходячи з отриманих результатів, враховуючи нетоксичність препарату, його хімічний склад, інертність, переносимість і простоту використання, симетикон може вважатись дуже корисним для профілактики та лікування післяопераційного дискомфорту через скупчення газів і розтягнення шлунково-кишкового тракту після кесаревого розтину [67].

Метааналіз М. А. Martinez-Vazquez і співавт. показав, що додавання симетикону до спазмолітиків збільшує загальну ефективність лікування синдрому подразненого кишечника [68]. Цей метааналіз включав 27 рандомізованих контрольованих клінічних випробувань за період з січня 1960 р. по травень 2011 р. щодо вивчення клінічної ефективності і переносимості комбінацій спазмолітиків з симетиконом для лікування СПК (пінаверію броміду, мебеверину, отилоніуму, тримебутину, альверину, гіосцину, альверину/симетикону, пінаверіуму/симетикону, фенOVERину і дicyclomину). Всього в метааналіз було включено дані 2585 пацієнтів. Загальне покращення стану за умов застосування комбінацій спазмолітиків з симетиконом становило 1,55 (ДІ 95%:1.33–1.830). Автори дійшли

Simethicone-based medicines are also used in the paediatric population in the EU for the symptomatic treatment of dyspepsia, heartburn, flatulence and acute pancreatitis [66].

A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of simethicone in the treatment of postoperative flatulence was conducted in patients after caesarean section [67]. The results showed a significant reduction in subjective complaints of nausea, vomiting, flatulence, abdominal discomfort and abdominal pain in the simethicone group compared with the placebo group. In the first days after the intervention, 100% of the patients receiving simethicone had resumed peristaltic movements, while only 30% of the patients in the placebo group had them. Signs of peristalsis also developed in all patients in the simethicone group, compared with 20% in the placebo group.

Based on the results obtained, taking into account the non-toxicity of the drug, its chemical composition, inertness, tolerability and ease of use, simethicone can be considered very useful for the prevention and treatment of postoperative discomfort due to gas accumulation and gastrointestinal distension after cesarean section [67].

A meta-analysis by M. A. Martinez-Vazquez et al. showed that the addition of simethicone to antispasmodics increases the overall effectiveness of the treatment of irritable bowel syndrome [68]. This meta-analysis included 27 randomized controlled clinical trials from January 1960 to May 2011. To study the clinical efficacy and tolerability of combinations of antispasmodics with simethicone for the treatment of irritable bowel syndrome (pinaverium bromide, mebeverine, otilonium, trimebutin, alverine, hyoscine, alverine/simethicone, pinaverium/simethicone, fenoverine and dicyclomine). A total of 2585 patients were included in the meta-analysis. The overall improvement in the condition under the conditions of using combinations of antispasmodics with simethicone was 1.55 (CI 95%:1.33–1.830). The authors concluded that the use of antispasmodics was more effective than placebo in the treatment of irritable bowel syndrome without significant side effects, and the addition of simethicone improved the antispasmodic properties of the agents.

Lopez-Alvarenga J.C. et al. conducted a clinical trial to evaluate the efficacy of simethicone and pinaverium bromide in the treatment of irritable bowel syndrome [69]. It included 1677 patients who received either pinaverium bromide (100 mg) or simethicone (300 mg), respectively.

After treatment with pinaverium bromide and simethicone, patients demonstrated a significant reduction in pain and flatulence, regardless of the subtype of irritable bowel syndrome. Although a plateau was not reached within 4 weeks, polar vector analysis showed significant improvement in patients with irritable bowel syndrome and simethicone therapy within the first two weeks of treatment, with subsequent stable improvement during the third and fourth weeks of the clinical trial [69].

The combination of alverine citrate and simethicone has been used for over 20 years in irritable bowel syndrome. In a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, 412 patients with irritable bowel syndrome who met the ROME III criteria (if the intensity of abdominal pain/discomfort was at least 60 mm on a 0–100 mm scale) were randomized into two groups [67]. The first group

висновку, що застосування спазмолітичних препаратів було більш ефективним, ніж плацебо, при лікуванні СПК без істотних побічних ефектів, причому додавання симетикону покращувало спазмолітичні властивості агентів.

Lopez-Alvarenga J.C. та співавт. провели клінічне дослідження, присвячене оцінці ефективності лікування СПК симетиконом і пінаверію бромідом [69]. У ньому взяло участь 1677 пацієнтів, які отримували, відповідно, або пінаверію бромід (100 мг), або симетикон (300 мг).

Після терапії пінаверію бромідом та симетиконом пацієнти продемонстрували помітне зменшення болю та метеоризму, незалежно від підтипу СПК. Хоча плато і не було досягнуто протягом чотирьох тижнів, однак аналіз поляричних векторів показав значне поліпшення у пацієнтів з СПК та терапією симетиконом вже протягом перших двох тижнів лікування із наступним стабільним покращенням протягом третього та четвертого тижнів клінічного випробування [69].

Комбінація цитрату альверину і симетикону використовується більше 20 років при СПК. У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні 412 пацієнтів із СПК, які відповідали критеріям РИМ III (якщо інтенсивність болю/дискомфورتу в животі становила мінімум 60 мм на 0–100 мм), були рандомізовані на дві групи [67]. У першій групі терапію проводили альверину цитратом 60 мг та симетиконом 300 мг тричі на день, у другій – відповідним плацебо протягом 4 тижнів.

Повністю завершили випробування 409 пацієнтів. На 4-й тиждень випробування група із прийомом альверину цитрату і симетикону мала нижчі параметри болю/дискомфорту в животі за візуальною аналоговою шкалою (медіана: 40 мм проти 50 мм, $P = 0,047$) і вищий рівень відповіді ((46,8% проти 34,3%, $OR = 1,3$); $P = 0,01$) порівняно з групою плацебо [70].

Хворі, які отримували альверину цитрат і симетикон повідомили про краще загальне зменшення симптомів порівняно з групою плацебо ($P=0,0001$). Таким чином, застосування поєднання альверину цитрату/симетикону було значно ефективнішим, ніж плацебо, для полегшення болю/дискомфорту в животі у пацієнтів із СПК [70].

Клінічна ефективність комбінації симетикону і флороглуцинолу дигідрату для лікування симптомів функціональних кишкових розладів була продемонстрована у кількох випробуваннях протягом останніх десятиліть [71].

Одне з таких випробувань провели в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України [72].

Дослідження було спрямоване на оцінку ефективності та безпечності застосування комбінації симетикону та флороглуцинолу пацієнтами із СПК [72]. У дослідженні взяли участь 62 пацієнти із СПК віком 23–60 років (середній вік 38 ± 16 років), з них 42 жінки та 20 чоловіків.

В усіх залучених пацієнтів із СПК, органічна патологія кишечника була виключена за допомогою колоноскопії та встановлено діагноз СПК відповідно до Римських критеріїв IV.

Хворі були рандомізовані на дві групи залежно від схеми лікування: дослідна група (32 хворих)

was treated with alverine citrate 60 mg and simethicone 300 mg three times a day, and the second group was treated with matching placebo for 4 weeks.

409 patients completed the trial. At week 4 of the trial, the alverine citrate and simethicone group had lower visual analogue scale abdominal pain/discomfort scores (median: 40 mm vs. 50 mm, $P = 0.047$) and a higher response rate ((46.8% vs. 34.3%, $OR = 1.3$); $P = 0.01$) compared to the placebo group [70].

Patients receiving alverine citrate and simethicone reported better overall symptom relief compared to the placebo group ($P=0.0001$). Thus, the combination of alverine citrate/simethicone was significantly more effective than placebo in relieving abdominal pain/discomfort in patients with irritable bowel syndrome [70].

The clinical efficacy of the combination of simethicone and phloroglucinol dihydrate for the treatment of symptoms of functional bowel disorders has been demonstrated in several trials over the past decades [71].

One such trial was conducted at the Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Endocrine Organ and Tissue Transplantation of the Ministry of Health of Ukraine [72].

The study aimed to evaluate the efficacy and safety of the combination of simethicone and phloroglucinol in patients with irritable bowel syndrome [72]. The study included 62 patients with irritable bowel syndrome aged 23 to 60 years (mean age 38 ± 16 years), of whom 42 were women and 20 were men.

In all patients with irritable bowel syndrome, organic intestinal pathology was excluded by colonoscopy and a diagnosis of irritable bowel syndrome was established according to the Rome IV criteria.

Patients were randomized into two groups depending on the treatment regimen: the experimental group (32 patients) and the control group (30 patients). In the control group, patients with irritable bowel syndrome were treated with basic therapy, which included loperamide therapy on demand (irritable bowel syndrome with diarrhea), psyllium on demand (irritable bowel syndrome with constipation), and antispasmodics (mebeverine 1 capsule twice a day) for 1 month. The patients' diet included restriction of fermentable oligo- and monosaccharides.

In the study group, patients with irritable bowel syndrome were treated with a combination of simethicone and phloroglucinol (2 capsules 3 times a day before meals for 1 month).

No significant side effects were observed with the combination of simethicone and phloroglucinol. None of the patients with irritable bowel syndrome had constipation [72].

In other recent clinical trials, the efficacy of Enterospasmil-N, which contains phloroglucinol (75 mg) and simethicone (130 mg), was confirmed in the treatment of functional gastrointestinal disorders [73]. Twelve patients who met the diagnostic Rome IV criteria for functional biliary pain and irritable bowel syndrome were enrolled in a single-center pilot clinical trial: 6 patients were randomized to receive the study drug; 6 patients – mebeverine 200 mg.

Thus, the results of a pilot study conducted in patients with functional gastrointestinal disorders, comparing

і контрольна група (30 пацієнтів). У контрольній групі хворих з СПК лікували базисною терапією, яка включала терапію лоперамідом за потребою (синдром подразненого кишечника з діареєю), псиліуму на вимогу (синдром подразненого кишечника із закрепом) і спазмолітик (мебеверин по одній капсулі двічі на день) протягом одного місяця. Дієта хворих передбачала обмеження бродильних оліго- і моносахаридів.

У дослідній групі пацієнтів із СПК лікували комбінацією симетикону та флороглюцинолу (по 2 капсули 3 рази на день до вживання їжі протягом одного місяця).

Значних побічних ефектів не було виявлено при прийомі комбінації симетикону і флороглюцинолу. Жоден із пацієнтів із СПК не мав закрепу [72].

В інших нещодавніх клінічних випробуваннях була підтверджена ефективність Ентероспазмилу-Н, до складу якого входять флороглюцинол (75 мг) та симетикон (130 мг), за умов терапії функціональних гастроінтестинальних розладів [73]. В одноцентровому пілотному клінічному дослідженні взяли участь 12 пацієнтів, які відповідали діагностичним Римським критеріям IV щодо функціонального біліарного болю та СПК: 6 пацієнтів отримували досліджуваний препарат; 6 пацієнтів – мебеверин 200 мг.

Таким чином, результати проведеного порівняльного з мебеверином пілотного дослідження за участю пацієнтів із функціональними гастро-інтестинальними розладами демонструють, що досліджувана комбінація флороглюцинолу та симетикону, є ефективнішою і безпечнішою при лікуванні функціонального біліарного болю та синдрому подразненого кишечника [73].

Згодом було проведено багатоцентрове дослідження ефективності застосування комбінації спазмолітика та антифлатулента у полегшенні симптоматики в пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами [74]. У даному клінічному дослідженні взяли участь 30 пацієнтів, супровід яких здійснювали в закладах охорони здоров'я п'яти областей України.

До дослідження було залучено 13 чоловіків та 17 жінок. Мінімальний вік пацієнтів становив 20 років, максимальний – 69 років, середній вік – 39,4 року.

Критеріями залучення в дослідження були відповідність Римським критеріям IV щодо синдрому подразненого кишечника та супутнього функціонального розладу жовчного міхура. СПК із діареєю було діагностовано у 13 пацієнтів (43,3%), СПК із запорами – у 9 (30,0%), СПК змішаного типу – у 8 (26,7%), супутній функціональний розлад жовчного міхура – у 6 (20,0%).

Досліджуваний комбінований засіб Ентероспазмил-Н (антифлатулент симетикон 130 мг та спазмолітик флороглюцинолу дигідрат 75 мг) учасники дослідження приймали по дві капсули двічі на день упродовж 30 днів.

Ступінь вияву симптомів функціональних гастроінтестинальних розладів (періодичного негострого болю у животі, здуття живота, збільшення виділення кишкового газу, зміни частоти та консистенції випорожнень кишечника) оцінювали за допомогою спеціальної анкети, заповнюваної під час консультації пацієнтів до лікування, а також – на 7, 14, 21, 28 та 30-й день клінічного дослідження. На основі узагальнення анкетних даних на кожному етапі дослідження визначали загальну інтенсивність проявів симптомів

mebeverine with simethicone, demonstrate that the studied combination of phloroglucinol and simethicone is more effective and safer in the treatment of functional biliary pain and irritable bowel syndrome [73].

Subsequently, a multicenter study was conducted to evaluate the effectiveness of the combination of an antispasmodic and an antiflatulent in relieving symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders [74]. This clinical study included 30 patients, who were followed up in health care facilities in five regions of Ukraine.

The study included 13 men and 17 women. The minimum age of the patients was 20 years, the maximum was 69 years, and the average age was 39.4 years.

The inclusion criteria for the study were compliance with the Rome IV criteria for irritable bowel syndrome and concomitant functional gallbladder disorder. Irritable bowel syndrome with diarrhea was diagnosed in 13 patients (43.3%), irritable bowel syndrome with constipation – in 9 (30.0%), mixed type irritable bowel syndrome – in 8 (26.7%), concomitant functional gallbladder disorder – in 6 (20.0%).

The study combined agent Enterospasmil-N (antiflatulent simethicone 130 mg and antispasmodic phloroglucinol dihydrate 75 mg) was taken by the study participants two capsules twice a day for 30 days.

The degree of manifestation of symptoms of functional gastrointestinal disorders (periodic non-acute abdominal pain, bloating, increased intestinal gas, changes in the frequency and consistency of bowel movements) was assessed using a special questionnaire filled out during the consultation of patients before treatment, as well as on the 7th, 14th, 21st, 28th and 30th day of the clinical study. Based on the generalization of questionnaire data at each stage of the study, the overall intensity of manifestations of symptoms of functional gastrointestinal disorders was determined, expressed in points. At the same time, the overall intensity of manifestations was calculated with the determination of dynamics according to the general symptoms of FGI and according to such manifestations as abdominal pain and bloating.

Regarding the monitoring of general symptoms of functional gastrointestinal disorders, the results of this clinical study show that, if before its beginning the average intensity of symptoms in all patients was 305 points (severe manifestation of FGI (300–500 points)), then after a month of treatment the average assessment of the intensity of general symptoms decreased to 72 points, i.e. by 76.13%, which corresponds to a statistically significant remission of FGI ($p < 0.05$). The use of the studied combined agent led to remission of functional gastrointestinal disorders in 63.3% of patients, in 33.3% of patients the intensity of symptoms decreased to mild (75–175 points) and only 3.4% of the study participants – to moderate (176–299 points).

Thus, the results of this multicenter study of the effectiveness of the combination of an antispasmodic and an antiflatulent in alleviating symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders demonstrated the presence of rapid positive dynamics of general symptoms with a statistically significant decrease in the intensity of manifestations of brain-GI disorders when taking the studied combination of phloroglucinol and simethicone. Its high efficacy and a significant level of remission

функціональних гастроінтестинальних розладів, виражену у балах. При цьому розраховували загальну інтенсивність проявів із визначенням динаміки за загальними симптомами ФГР та за такими проявами, як абдомінальний біль і здуття живота [74].

Щодо моніторингу загальних симптомів функціональних гастроінтестинальних розладів, то результати даного клінічного дослідження свідчать, що, якщо до його початку середня інтенсивність симптомів в усіх пацієнтів становила 305 балів (тяжкий прояв ФГР (300 – 500 балів)), то вже через місяць лікування середня оцінка інтенсивності загальних симптомів знизилася до 72 балів, тобто, на 76,13%, що відповідає статистично вірогідній ремісії ФГР ($p < 0,05$). Застосування досліджуваного комбінованого засобу привело до ремісії функціональних гастроінтестинальних розладів у 63,3% пацієнтів, у 33,3% пацієнтів інтенсивність симптомів зменшилася до легкої (75–175 балів) і лише 3,4% учасників дослідження – до середньої (176–299 балів).

Таким чином, результати цього багатоцентрового дослідження ефективності застосування комбінації спазмолітика та антифлатулента у полегшенні симптоматики в пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами засвідчили наявність швидкої позитивної динаміки загальних симптомів зі статистично значущим зменшенням інтенсивності проявів розладів взаємодії головний мозок – ШКТ при прийомі досліджуваної комбінації флороглюцинолу та симетикону. Була продемонстрована висока її ефективність і значний рівень ремісії у пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами.

ВИСНОВКИ

Спастичні стани шлунково-кишкового тракту, включно із синдромом подразненого кишечника, є поширеною патологією з багатофакторним патогенезом, що істотно впливає на якість життя пацієнтів та створює значне навантаження на систему охорони здоров'я.

Флороглюцинол є ефективним спазмолітичним засобом з підтвердженою протизапальною, антиоксидантною та мембраностабілізуючою дією, яка реалізується через декілька біохімічних механізмів, зокрема інгібування циклооксигеназ, катехол-О-метилтрансферази, зменшення продукції прозапальних цитокінів та активних форм кисню.

Симетикон, як фізіологічно інертна сполука, ефективно усуває здуття живота та метеоризм шляхом зменшення поверхневого натягу газових бульбашок, не взаємодіючи з рецепторними структурами та не викликаючи системних ефектів.

Наявні результати доклінічних експериментів та клінічних випробувань підтверджують доцільність застосування комбінації флороглюцинолу та симетикону в клінічній практиці як безпечного та ефективного підходу до комплексного лікування спастичних станів травної системи.

in patients with functional gastrointestinal disorders were demonstrated [74].

CONCLUSIONS

Spastic conditions of the gastrointestinal tract, including irritable bowel syndrome, are common pathologies with multifactorial pathogenesis, which significantly affect the quality of life of patients and create a significant burden on the healthcare system.

Phloroglucinol is an effective antispasmodic with proven anti-inflammatory, antioxidant and membrane-stabilizing effects, which are realized through several biochemical mechanisms, including inhibition of cyclooxygenases, catechol-O-methyltransferase, reduction of pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species.

Simethicone, as a physiologically inert compound, effectively eliminates bloating and flatulence by reducing the surface tension of gas bubbles, without interacting with receptor structures and without causing systemic effects.

The combination of phloroglucinol and simethicone is pathogenetically justified and promising in the therapy of functional and organic diseases of the gastrointestinal tract, accompanied by spastic pain, bloating and other dyspeptic manifestations.

The obtained results of the literary and experimental analysis confirm the feasibility of using this combination in clinical practice as a safe and effective approach to the complex treatment of spastic conditions of the digestive system.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Kim Y. S., Kim J.-W., Ha N.-Y., Kim J., Ryu H. S. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00601>
- Ford A. C., Moayyedi P., Chey W. D. та ін. American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome // *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(Suppl 2):1–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>
- Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome // *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. i67–i71. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i67
- Bueno L., Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators // *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2002. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. i19–i23. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i19
- Brenner D. M., Lacy B. E. Antispasmodics for chronic abdominal pain: analysis of North American treatment options // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 116. – P. 1587–1600. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266>
- Brečević L., Bosan-Kilibarda I., Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone // *Journal of Applied Toxicology*. – 1994. – Vol. 14, № 3. – P. 207–211. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2550140311>
- Dittrich M., Miederer S. E., Havertz B., Krastev R. Defoaming and antifoaming action of simethicone in vitro // *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. – 2010. – Vol. 8, № 3. – P. 19–25
- Page M. J., McKenzie J. E., Bossuyt P. M. та ін. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2021. – Vol. 74, № 9. – P. 790–799. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>
- Mearin F., Lacy B. E., Chang L. та ін. Bowel disorders // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1393–1407
- Cash B., Sullivan S., Barghout V. Total costs of IBS: employer and managed care perspective // *The American Journal of Managed Care*. – 2005. – Vol. 11. – P. S7–S16
- Ladabaum U., Boyd E., Zhao W.K. та ін. Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10. P. 37–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.010>
- Dean B.B., Aguilar D., Barghout V. та ін. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS // *The American Journal of Managed Care*. 2005. Vol. 11. P. S17–S26. DOI: <https://doi.org/10.37765/ajmc.2005.sm.s17-s26>
- Creed F., Ratcliffe J., Fernandez L. та ін. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome // *Annals of Internal Medicine*. 2001;134:860–868. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00009>
- Larionov V., Golovenko M., Valivodz I., Rader A. Inhibition of Cytochrome P450 Activities by Propoxazepam: Safety Assessment in Context for Potential Drug Interactions // *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025. Vol. 9, № 2. P. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.309378>
- Косинська С.В. Біліарні дисфункції: сучасні уявлення, діагностика та лікування // *Гастроентерологія*. 2014. № 1 (51). С. 78–83.
- Mishchenko V.V., Rudenko I.V. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine // *Odesa Medical Journal*. 2024. № 5. P. 31–34. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-4>
- Winsted N.S., Wilcox C.M. Health-related quality of life, somatization, and abuse in sphincter of Oddi dysfunction // *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007. Vol. 41, № 8. P. 773–776. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180381596>
- Hryn V.H., Ustenko R.L., Svintsytska N.L. та ін. Analysis of data about the digestive tract microflora of the humans and white rats // *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13, № 1. P. 28–38. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):28-38](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):28-38)
- Makyeyeva L., Frolov O., Aliyeva O. Morphometric Changes in Rat Periwound Skin During Healing of Excisional Wounds After Exposure to Chronic Social Stress // *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025. Vol. 9, № 1. P. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.310092>
- Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drz.kiev.ua/ibp/dsdsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=>
- Singh I.P., Sidana J., Bansal P., Foley W.J. Phloroglucinol compounds of therapeutic interest: global patent and technology status // *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009. Vol. 19, № 6. P. 847–866. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543770902916614>

REFERENCES

- Kim YS, Kim JW, Ha NY, Kim J, Ryu HS. Herbal therapies in functional gastrointestinal disorders: a narrative review and clinical implication. *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00601>
- Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology Monograph on management of irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*. 2018;113(Suppl 2):1–18. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>
- Delvaux M. Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;51(Suppl 1):i67–71. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i67
- Bueno L, Fioramonti J. Visceral perception: inflammatory and non-inflammatory mediators. *Gut: An International Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002;51(Suppl 1):i19–23. DOI: https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i19
- Brenner DM, Lacy BE. Antispasmodics for chronic abdominal pain: analysis of North American treatment options. *The American Journal of Gastroenterology*. 2021;116:1587–600. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001266>
- Brečević L, Bosan-Kilibarda I, Strajnar F. Mechanism of antifoaming action of simethicone. *Journal of Applied Toxicology*. 1994;14(3):207–11. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2550140311>
- Dittrich M, Miederer SE, Havertz B, Krastev R. Defoaming and antifoaming action of simethicone in vitro. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*. 2010;8(3):19–25.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2021;74(9):790–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–407.
- Cash B, Sullivan S, Barghout V. Total costs of IBS: employer and managed care perspective. *The American Journal of Managed Care*. 2005;11(Suppl):S7–16.
- Ladabaum U, Boyd E, Zhao WK, et al. Diagnosis, comorbidities, and management of irritable bowel syndrome in patients in a large health maintenance organization. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012;10:37–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.10.010>
- Dean BB, Aguilar D, Barghout V, et al. Impairment in work productivity and health-related quality of life in patients with IBS. *The American Journal of Managed Care*. 2005;11(Suppl):S17–S26. DOI: <https://doi.org/10.37765/ajmc.2005.sm.s17-s26>
- Creed F, Ratcliffe J, Fernandez L, et al. Health-related quality of life and health care costs in severe, refractory irritable bowel syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 2001;134:860–8. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-10-200105150-00009>
- Larionov V, Golovenko M, Valivodz I, Rader A. Inhibition of cytochrome P450 activities by propoxazepam: safety assessment in context for potential drug interactions. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(2):4–11. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.2.309378>
- Kosynska SV. Biliary dysfunctions: current understanding, diagnosis and treatment. *Hastroenterolohia*. 2014;(1):78–83. (in Ukrainian)
- Mishchenko VV, Rudenko IV. Clinical approaches to the diagnosis and treatment of acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine. *Odesa Medical Journal*. 2024;(5):31–4. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-4>
- Winsted NS, Wilcox CM. Health-related quality of life, somatization, and abuse in sphincter of Oddi dysfunction. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41(8):773–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180381596>
- Hryn VH, Ustenko RL, Svintsytska NL, et al. Analysis of data about the digestive tract microflora of the humans and white rats. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(1):28–38. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(1\):28-38](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(1):28-38)
- Makyeyeva L, Frolov O, Aliyeva O. Morphometric changes in rat periwound skin during healing of excisional wounds after exposure to chronic social stress. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2025;9(1):13–25. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2025.9.1.310092>
- State Register of Medicinal Products of Ukraine [Internet]. (in Ukrainian). URL: <http://www.drz.kiev.ua/ibp/dsdsite.nsf/all/shlist?opendocument&title=>
- Singh IP, Sidana J, Bansal P, Foley WJ. Phloroglucinol compounds of therapeutic interest: global patent and technology status. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2009;19(6):847–66. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543770902916614>

22. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(20):6031–6043. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>
23. Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2006. p. 1098–1099
24. Bogatyrova O., Hurina V., Naboka O. та ін. Lavandula Angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. *ScienceRise: Pharmaceutical Science* 2024;5(51):4–14. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236>
25. Subissi A., Brunori P., Bachi M. Effects of spasmolytics on K⁺-induced contraction of rat intestine in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 1983;96(3–4):295–301.
26. Hattori K., Matsuura M., Fujiwara M., Shimamoto K. Inhibition of Catechol-O-Methyltransferase by Hydroxybenzenes and Related Compounds. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1969;19(2):282–286. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.282>
27. Volodina T.T., Korotkevich N.V., Romanyuk S.I. та ін. Implementation of dietary supplements with effect of detoxification and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 2017;13(6):41–53. DOI: <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>
28. Chang M. C., Chang H. H., Chan C. P. та ін. Antiplatelet effect of phloroglucinol is related to inhibition of cyclooxygenase, reactive oxygen species, ERK/p38 signaling and thromboxane A₂ production. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012;263(3):287–295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.06.021>
29. Galkin O. I., Savchenko A. A., Nikitina K. I., Dugan O. M. Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *Ukrain'skyi Biokhimichnyi Zhurnal*. 2013;85(5):81–87
30. Kim H. S., Lee K., Kang K. A. та ін. Phloroglucinol exerts protective effects against oxidative stress-induced cell damage in SH-SY5Y cells. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012;119(2):186–192
31. Piao M. J., Zhang R., Lee N. H., Hyun J. W. Phloroglucinol attenuates ultraviolet B radiation-induced matrix metalloproteinase-1 production in human keratinocytes via inhibitory actions against mitogen-activated protein kinases and activator protein-1. *Photochemistry and Photobiology*. 2012;88(2):381–388. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01074.x>
32. Kang K. A., Zhang R., Chae S. та ін. Phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) protects against ionizing radiation-induced cell damage through inhibition of oxidative stress in vitro and in vivo. *Chemico-Biological Interactions*. 2010;185(3):215–226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.02.031>
33. Olson M. L., Kargacin M. E., Ward C. A., Kargacin G. J. Effects of phloretin and phloridzin on Ca²⁺ handling, the action potential, and ion currents in rat ventricular myocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;321(3):921–929
34. Yuan H.P. A study on the mechanism of action of phloroglucinol: Thesis for Master Degree. China, 2006. 6 Dec. GTID: 2144360155966142.
35. Goswami S.K., Gangadarappa S.K., Vishwanath M., та ін. Antioxidant potential and ability of phloroglucinol to decrease formation of advanced glycation end products increase efficacy of sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction of rats. *Sexual Medicine*. 2016. Vol. 4, № 2. P. e104–e112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2015.12.002>
36. Bare Y. Interaction phloroglucinol bioactive compound as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2022. Vol. 8, № 1. P. 14–21. URL: <https://medicamento.unmas.ac.id>
37. Marasinghe C.K., Jung W.-K., Je J.-Y. Phloroglucinol possesses anti-inflammatory activities by regulating AMPK/Nrf2/HO-1 signaling pathway in LPS-stimulated RAW264.7 murine macrophages. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2023. Vol. 45, № 5. P. 571–580.
38. Mamontov I., Tamm T., Kramarenko K., та ін. Laparoscopic total gastrectomy for multiple type I gastric neuroendocrine tumours: a case report. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2024. Vol. 32, № 2. P. 267–274. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.267-274>
39. Cahen R., Nadaud J., Taurand S.C. Inhibitory action of 1,3,5-trimethoxybenzene on smooth muscle [in French]. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*. 1962. Vol. 255. P. 2531–2533.
40. Inoue S. Effects of 1,3,5-trihydroxybenzene and 2,4,6-trihydroxy-1-propionophenone on the smooth muscle organs. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1969. Vol. 19. P. 224–233.
41. Cahen R., Sautai M., Taurand S., Assous E. Pharmacological study of phloroglucinol. II. Action on the bile flow in the dog [in French]. *Thérapie*. 1962. Vol. 17. P. 1360–1368.
42. Cahen R., Assous E., Sautai M., Pessonnier A. Pharmacological study of phloroglucinol. I. Acute and chronic toxicity [in French]. *Thérapie*. 1962. Vol. 17. P. 1349–1359.
22. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(20):6031–43. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>
23. Martindale: The complete drug reference. London: Pharmaceutical Press; 2006. p. 1098–9.
24. Bogatyrova O., Hurina V., Naboka O., et al. Lavandula angustifolia Mill. of Ukrainian origin: a comparative study of the chemical composition and antimicrobial potential of herb extracts. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;5(51):4–14. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313236>
25. Subissi A., Brunori P., Bachi M. Effects of spasmolytics on K⁺-induced contraction of rat intestine in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 1983;96(3–4):295–301.
26. Hattori K., Matsuura M., Fujiwara M., Shimamoto K. Inhibition of catechol-O-methyltransferase by hydroxybenzenes and related compounds. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1969;19(2):282–6. DOI: <http://doi.org/10.1254/jjp.19.282>
27. Volodina TT, Korotkevich NV, Romanyuk SI, et al. Implementation of dietary supplements with effect of detoxification and improvement of osteogenesis and metabolism. *Science and Innovation*. 2017;13(6):41–53. DOI: <https://doi.org/10.15407/scin13.06.041>
28. Chang MC, Chang HH, Chan CP, et al. Antiplatelet effect of phloroglucinol is related to inhibition of cyclooxygenase, reactive oxygen species, ERK/p38 signaling and thromboxane A2 production. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2012;263(3):287–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.06.021>
29. Galkin OI, Savchenko AA, Nikitina KI, Dugan OM. Obtaining and study of properties of new monoclonal antibodies against human IgE. *Ukrain'skyi Biokhimichnyi Zhurnal*. 2013;85(5):81–7. (in Ukrainian)
30. Kim HS, Lee K, Kang KA, et al. Phloroglucinol exerts protective effects against oxidative stress-induced cell damage in SH-SY5Y cells. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2012;119(2):186–92.
31. Piao MJ, Zhang R, Lee NH, Hyun JW. Phloroglucinol attenuates ultraviolet B radiation-induced matrix metalloproteinase-1 production in human keratinocytes via inhibitory actions against mitogen-activated protein kinases and activator protein-1. *Photochemistry and Photobiology*. 2012;88(2):381–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2012.01074.x>
32. Kang KA, Zhang R, Chae S, et al. Phloroglucinol (1,3,5-trihydroxybenzene) protects against ionizing radiation-induced cell damage through inhibition of oxidative stress in vitro and in vivo. *Chemico-Biological Interactions*. 2010;185(3):215–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.02.031>
33. Olson ML, Kargacin ME, Ward CA, Kargacin GJ. Effects of phloretin and phloridzin on Ca²⁺ handling, the action potential, and ion currents in rat ventricular myocytes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2007;321(3):921–9.
34. Yuan HP. A study on the mechanism of action of phloroglucinol: Thesis for Master Degree. China; 2006 Dec 6. GTID: 2144360155966142.
35. Goswami SK, Gangadarappa SK, Vishwanath M, et al. Antioxidant potential and ability of phloroglucinol to decrease formation of advanced glycation end products increase efficacy of sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction of rats. *Sexual Medicine*. 2016;4(2):e104–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2015.12.002>
36. Bare Y. Interaction phloroglucinol bioactive compound as inflammation therapy through Cyclooxygenase-2 (COX-2) gene inhibition. *Jurnal Ilmiah Medicamento*. 2022;8(1):14–21. URL: <https://medicamento.unmas.ac.id>
37. Marasinghe CK, Jung WK, Je JY. Phloroglucinol possesses anti-inflammatory activities by regulating AMPK/Nrf2/HO-1 signaling pathway in LPS-stimulated RAW264.7 murine macrophages. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2023;45(5):571–80.
38. Mamontov I, Tamm T, Kramarenko K, et al. Laparoscopic total gastrectomy for multiple type I gastric neuroendocrine tumours: a case report. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2024;32(2):267–274. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2024.267-274>
39. Cahen R, Nadaud J, Taurand S. Inhibitory action of 1,3,5-trimethoxybenzene on smooth muscle. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences*. 1962;255:2531–3.
40. Inoue S. Effects of 1,3,5-trihydroxybenzene and 2,4,6-trihydroxy-1-propionophenone on the smooth muscle organs. *Japanese Journal of Pharmacology*. 1969;19:224–33.
41. Cahen R, Sautai M, Taurand S, Assous E. Pharmacological study of phloroglucinol. II. Action on the bile flow in the dog. *Thérapie*. 1962;17:1360–8.
42. Cahen R, Assous E, Sautai M, Pessonnier A. Pharmacological study of phloroglucinol. I. Acute and chronic toxicity. *Thérapie*. 1962;17:1349–1359.

43. Sasaki D., Kido A., Yoshida Y. Effect of antispasmodic drugs on colonic motility. Part I: Laboratory study of the dog. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1984. Vol. 22, № 7. P. 333–337.
44. Li G., Zhang H.X., Wang Y.P., та ін. Protective effect of phloroglucinol on renal ischemia and reperfusion injury [in Chinese]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015. Vol. 47, № 5. P. 743–748.
45. Solominchuk T., Rudiuk V., Smielova N., та ін. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. № 4(50). P. 14–22. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>
46. He Y.Q., Zhang W.T., Shi C.H., та ін. Phloroglucinol protects the urinary bladder via inhibition of oxidative stress and inflammation in a rat model of cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Chinese Medical Journal*. 2015. Vol. 128, № 7. P. 956–962. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154316>
47. Tada M., Chiba K., Takakuwa T., Kojima E. Analogues of natural phloroglucinols as antagonists against both thromboxane A2 and leukotriene D4. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992. Vol. 35, № 7. P. 1209–1212.
48. Ryu J., Zhang R., Hong B.H., та ін. Phloroglucinol attenuates motor functional deficits in an animal model of Parkinson's disease by enhancing Nrf2 activity. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 8. P. e71178. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071178>
49. Yang E.J., Ahn S., Ryu J., та ін. Phloroglucinol attenuates the cognitive deficits of the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 8. P. e0135686. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135686>
50. Park M.H., Han J.S. Phloroglucinol protects INS-1 pancreatic β -cells against glucotoxicity-induced apoptosis. *Phytotherapy Research*. 2015. Vol. 29, № 11. P. 1700–1706. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5407>
51. Bueno L., Beaufrand C., Theodorou V., Andro-Delestrain M.C. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013. Vol. 65, № 4. P. 567–573. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12021>
52. Jafri W., Yakoob J., Hussain S., Jafri N., Islam M. Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006. Vol. 56. P. 5–8.
53. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, № 20. P. 6031–6043.
54. Cha B.K., Choi C.H., Kim B.J., та ін. The effect of phloroglucinol in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 611–612.
55. Sasaki D., Kido A., Yoshida Y. Effect of antispasmodic drugs on the colonic motility. Part II: Clinical study in man. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1984. Vol. 22, № 7. P. 338–341.
56. Shin S.Y., Ki B., Kim W., та ін. The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020. Vol. 26, № 1. P. 117–127. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19160>
57. Corvino A., Magli E., Minale M., та ін. Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety. *Advances in Therapy*. 2023. Vol. 40, № 2. P. 619–640. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02347-3>
58. Dellabella M., Milanese G., Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *The Journal of Urology*. 2005. Vol. 174, № 1. P. 167–172.
59. Boubaker H., Boukef R., Claessens Y.E., та ін. Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010. Vol. 28, № 6. P. 720–723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.04.030>
60. Hao Y., Zhai G.R., Duan A.H. Effects of Spasfon on course of labor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2004. Vol. 39, № 9. P. 606–608.
61. McNally P.R., Maydonovitch C.R., Wong R.K. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double blind randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1988. Vol. 34, № 3. P. 255–258. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(88\)71324-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(88)71324-3)
62. Bernstein J.E., Kasich A.M. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1974. Vol. 14, № 11–12. P. 617–623.
63. Holtmann G., Gschossmann J., Karaus M., та ін. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999. Vol. 13. P. 1459–1465. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00644.x>
64. Ingold C.J., Akhondi H. Simeticone. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555997/>
43. Sasaki D., Kido A., Yoshida Y. Effect of antispasmodic drugs on colonic motility. Part I: Laboratory study of the dog. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1984;22(7):333–7.
44. Li G., Zhang HX, Wang YP, et al. Protective effect of phloroglucinol on renal ischemia and reperfusion injury. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015;47(5):743–8.
45. Solominchuk T, Rudiuk V, Smielova N, et al. Xylometazoline base suitable for use in lipophilic drug products: development of production technology and analytical methods for quality control. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024;4(50):14–22. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310656>
46. He YQ, Zhang WT, Shi CH, et al. Phloroglucinol protects the urinary bladder via inhibition of oxidative stress and inflammation in a rat model of cyclophosphamide-induced interstitial cystitis. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(7):956–62. DOI: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154316>
47. Tada M, Chiba K, Takakuwa T, Kojima E. Analogues of natural phloroglucinols as antagonists against both thromboxane A2 and leukotriene D4. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1992;35(7):1209–12.
48. Ryu J, Zhang R, Hong BH, et al. Phloroglucinol attenuates motor functional deficits in an animal model of Parkinson's disease by enhancing Nrf2 activity. *PLoS One*. 2013;8(8):e71178. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071178>
49. Yang EJ, Ahn S, Ryu J, et al. Phloroglucinol attenuates the cognitive deficits of the 5XFAD mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135686. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135686>
50. Park MH, Han JS. Phloroglucinol protects INS-1 pancreatic β -cells against glucotoxicity-induced apoptosis. *Phytotherapy Research*. 2015;29(11):1700–6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5407>
51. Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Delestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2013;65(4):567–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/jphp.12021>
52. Jafri W, Yakoob J, Hussain S, Jafri N, Islam M. Phloroglucinol in irritable bowel syndrome. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2006;56:5–8.
53. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(20):6031–43.
54. Cha BK, Choi CH, Kim BJ, et al. The effect of phloroglucinol in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;140:611–2.
55. Sasaki D, Kido A, Yoshida Y. Effect of antispasmodic drugs on the colonic motility. Part II: Clinical study in man. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1984;22(7):338–41.
56. Shin SY, Ki B, Kim W, et al. The effect of phloroglucinol in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2020;26(1):117–27. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19160>
57. Corvino A, Magli E, Minale M, et al. Phloroglucinol-derived medications are effective in reducing pain and spasms of urinary and biliary tracts: results of phase 3 multicentre, open-label, randomized, comparative studies of clinical effectiveness and safety. *Advances in Therapy*. 2023;40(2):619–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02347-3>
58. Dellabella M, Milanese G, Muzzonigro G. Randomized trial of the efficacy of tamsulosin, nifedipine and phloroglucinol in medical expulsive therapy for distal ureteral calculi. *The Journal of Urology*. 2005;174(1):167–72.
59. Boubaker H, Boukef R, Claessens YE, et al. Phloroglucinol as an adjuvant analgesic to treat renal colic. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2010;28(6):720–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2009.04.030>
60. Hao Y, Zhai GR, Duan AH. Effects of Spasfon on course of labor. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2004;39(9):606–8.
61. McNally PR, Maydonovitch CR, Wong RK. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double blind randomized study. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1988;34(3):255–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(88\)71324-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(88)71324-3)
62. Bernstein JE, Kasich AM. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1974;14(11–12):617–23.
63. Holtmann G, Gschossmann J, Karaus M, et al. Randomised double-blind comparison of simethicone with cisapride in functional dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1999;13:1459–65. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1999.00644.x>
64. Ingold CJ, Akhondi H. Simeticone [Internet]. 2023 [cited 2025 Jul 24]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555997/>

65. Meier R., Steuerwald M. Review of the therapeutic use of simethicone in gastroenterology. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*. 2007. Vol. 19, № 7/8. P. 380–387.
66. Simeticone UK/W/0084/pdWS/001/Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006.
67. Avramović D., та ін. Use of simeticone in the prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section. *Jugoslavenska Ginekologija i Opstetricija*. 1979. Vol. 19, № 5–6. P. 307–311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/399787/>
68. Martínez-Vázquez M.A., та ін. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012. Vol. 77, № 1. P. 1–9.
69. López-Alvarenga J.C., та ін. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013. Vol. 78, № 1. P. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.10.003>
70. Wittmann T., Paradowski L., Ducroté P., та ін. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010. Vol. 31, № 6. P. 615–624. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x>
71. Gorchakova N., Harnyk T., Khudetskyy I., та ін. Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review). *Fitoterapia*. 2024. № 2. P. 5–20. DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-5>
72. Ткач С.М. Порівняльне вивчення ефективності та безпечності препарату «Ентероспазмил» у хворих на функціональну кишкову патологію. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 1. С. 68–75. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-68>
73. Швець О.В. Патогенетично-орієнтована терапія функціональних гастроінтестинальних розладів. *Здоров'я України*. 2023. № 19/1 (556). С. 1–4.
74. Швець О.В., Скрипник І.М., Господарський І.Я., та ін. Багатоцентрове дослідження ефективності застосування комбінації спазмолітика та антифлатулента у полегшенні симптоматики в пацієнтів з функціональними гастроінтестинальними розладами. *Сучасна гастроентерологія*. 2024. № 4 (138). С. 54–60. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-4-54>
65. Meier R., Steuerwald M. Review of the therapeutic use of simethicone in gastroenterology. *Schweizerische Zeitschrift für Ganzheitsmedizin*. 2007;19(7/8):380–7.
66. Simeticone UK/W/0084/pdWS/001/Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No 1901/2006.
67. Avramović D, et al. Use of simeticone in the prevention of postoperative abdominal discomfort and gastrointestinal distension after cesarean section. *Jugoslavenska Ginekologija i Opstetricija*. 1979;19(5–6):307–11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/399787/>
68. Martínez-Vázquez MA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(1):1–9.
69. López-Alvarenga JC, et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg. *Revista de Gastroenterología de México*. 2013;78(1):21–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.10.003>
70. Wittmann T, Paradowski L, Ducroté P, et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(6):615–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04216.x>
71. Gorchakova N, Harnyk T, Khudetskyy I, et al. Analysis of current data on the safety and efficacy of the phloroglucinol and simeticone combination (literature review). *Fitoterapia*. 2024;(2):5–20. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-5>
72. Tkach SM. Porivnialne vyvchennia efektyvnosti ta bezpechnosti preparatu «Enterospazmil» u khvorykh na funktsionalnu kyskovu patolohiiu. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2020;(1):68–75. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-1-68>
73. Shvets OV. Patohenetychno-orientovana terapiia funktsionalnykh haastrointekstynalnykh rozladiv. *Zdorovia Ukrainy*. 2023;19/1(556): 1–4. (in Ukrainian)
74. Shvets OV, Skrypnyk IM, Hospodarskyi IYa, et al. Bahatotsentrove doslidzhennia efektyvnosti zastosuvannia kombinatsii spazmolityka ta antyflatulenta u polehshenni symptomu u patsientiv z funktsionalnymi haastrointekstynalnymi rozladamy. *Suchasna gastroenterolohiia*. 2024;4(138):54–60. (in Ukrainian) DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2024-4-54>

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо, що зважаючи на сприятливий фармакотерапевтичний та безпековий профілі комбінації флороглюцинолу та симетикону у терапії спастичних станів шлунково-кишкового тракту, доцільно провести фармакоекономічний аналіз даної комбінації у контексті введення відповідних препаратів до протоколів лікування захворювань шлунково-кишкового тракту.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Дане теоретичне дослідження не мало фінансової підтримки.

Prospects for further research

We believe that, given the favorable pharmacotherapeutic and safety profile of the combination of phloroglucinol and simethicone in the treatment of spastic conditions of the gastrointestinal tract, it is advisable to conduct a pharmacoeconomic analysis of this combination in the context of introducing the corresponding drugs into the treatment protocols for gastrointestinal diseases.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the materials provided, or who sponsored the research conducted.

Funding information

This theoretical study did not have financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Бондаренко Лариса Борисівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник відділу токсикології Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України»; вул. Антона Цедіка, буд. 14, м. Київ, Україна, 03057;

е-mail: larabon04@yahoo.com

моб.: +38 (044) 456-42-56

Внесок автора: ідея огляду, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел, написання тексту статті.

Горчакова Надія Олександрівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; член правління Громадської організації «Асоціація біомедицини та біоінженерії»; вул. Валентинівська, буд. 29, м. Харків, Україна, 61146;

е-mail: gorchakovan1941@gmail.com

моб.: +38 (044) 204-96-83

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків.

Білошицька Оксана Констянтинівна – кандидат технічних наук, доцент кафедри біомедицинської інженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України; просп. Берестейський, буд. 37, м. Київ, Україна, 03056;

е-mail: biloshytska.oksana@iit.kpi.ua

моб.: +38 (099) 606-19-75

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у написанні тексту статті, формулювання висновків.

Беспалова Олена Ярославівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри трансляційної медичної біоінженерії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» Міністерства освіти і науки України; просп. Берестейський, буд. 37, м. Київ, Україна, 03056;

е-mail: bespalova.olena@iit.kpi.ua

моб.: +38 (095) 846-96-65

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у написанні тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bondarenko Larysa Borysivna – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Chief Researcher of the Department of Toxicology of the State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 14 Anton Tsedik Str., Kyiv, Ukraine, 03057;

е-mail: larabon04@yahoo.com

моб.: +38 (044) 456-42-56

Author's contribution: idea of the review, formulation of the purpose of the work, selection of literary sources, writing the text of the article.

Gorchakova Nadiya Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology of the O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; Member of the Board of the Public Organization «Association of Biomedicine and Bioengineering»; 29 Valentynivska Str., Kharkiv, Ukraine, 61146;

е-mail: gorchakovan1941@gmail.com

моб.: +38 (044) 204-96-83

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, writing the text of the article, formulating conclusions.

Biloshitska Oksana Konstyantinivna – Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of Department of Biomedical Engineering of the National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 37 Beresteysky Ave., Kyiv, Ukraine, 03056;

е-mail: biloshytska.oksana@iit.kpi.ua

моб.: +38 (099) 606-19-75

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, participation in writing the text of the article, formulation of conclusions.

Bespalova Olena Yaroslavivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Translational Medical Bioengineering of the National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 37 Beresteysky Ave., Kyiv, Ukraine, 03056;

е-mail: bespalova.olena@iit.kpi.ua

моб.: +38 (095) 846-96-65

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, participation in writing the text of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
04.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXIII
3(54) | 2025**

**VOLUME XXXIII
3(54) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвєєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *С.А. Третьак*

Responsible for edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
Computer layout *S.A. Tretyak*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

**The mock-up made
at the School of Medicine
of V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: journal.medicine@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 22,44.
Наклад 100 прим.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 22,44.
An edition of 100 copies.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України**
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.