



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

**ТОМ XXXIV
1(58) | 2026**

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 №4 від 27.02.2026 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)

Свідоцтво 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 «А»),
у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
в галузі знань «1 – Охорона здоров'я та соціальне
забезпечення» (Додаток 7 до наказу від 08.07.2025 № 986)
за спеціальностями: «І2 – Медицина», «І6 – Технології медичної
діагностики та лікування (за спеціалізаціями)»



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 A)
which can publish theses results in «I – Healthcare and
social security» field (Annex 7 to Order № 986 of Ministry
of Education and Science of Ukraine, 08.07.2025) on the specialties:
«I2 – Medicine», «I6 – Medical diagnostic and treatment technology»



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 XXXIV
1(58) | 2026

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 №4 of 27/02/2026)

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 Medical Sciences, Full Professor, Dean of the School of Medicine, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology 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 Medical Sciences, 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 Medical Sciences, 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 в галузі охорони здоров'я 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 – MD, PhD, 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 Medical Sciences, 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 Юріївна – 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 Medical Sciences, 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)

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

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

Gorshunskaya Maryana Yuryivna – Doctor of Medical Sciences, 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 Medical Sciences, 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 Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yuriy Hrihorovych – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Bio-chemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor Departamento de Cirugía y Especialidades Médicoquirúrgicas Informática Médica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medical Sciences, 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 Vitaliiovich – 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 Medical Sciences, 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 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 Medical Sciences, 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 Medical Sciences, 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 Medical Sciences, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

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

Chyzh Mykola Oleksiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher 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 Medical Sciences, 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», 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 – MD, PhD 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 – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, 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 Medical Sciences, 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 – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

- | | | |
|--|-----|---|
| <p>Лямцева О.В., Недельська С.М.
Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру</p> | 7 | <p>Liamtseva O.V., Nedelska S.M.
Correlation between immune response and cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 Infection: the role of IgG, NT-proBNP, and D-Dimer</p> |
| <p>Лакомська Н.П., Шарикадзе О.В., Зубченко С.О.
Асоціація мікробіоти носоглотки з рівнем секреторного IgA у дітей з підозрою на локальний алергічний риніт: пілотне дослідження</p> | 23 | <p>Lakomska N.P., Sharikadze O.V., Zubchenko S.O.
Association of the nasopharyngeal microbiota with the level of secretory IgA in children with suspected local allergic rhinitis: a pilot study</p> |
| <p>Самусенко Д.С., Попов М.М.
Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу</p> | 37 | <p>Samusenko D.S., Popov M.M.
Interleukin-33 as an alarmin cytokine and biomarker of inflammatory activity in acute nasal vestibular furunculosis in episodic and recurrent course</p> |
| <p>Кулинич Г.Б., Геращенко С.Б., Островський М.М., Поливкан М.І.
Експериментальна оцінка часової динаміки рухових порушень при нейропатії, індукованій паклітакселом, цисплатином та їх одночасним введенням</p> | 50 | <p>Kulynych H.B., Herashchenko S.B., Ostrovskiy M.M., Polyvkan M.I.
Experimental assessment of the temporal dynamics of motor impairments in neuropathy induced by paclitaxel, cisplatin, and their concomitant administration</p> |
| <p>Біляков А.М., Михайличенко Б.В., Плетенецька А.О.
Вплив «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини</p> | 64 | <p>Biliakov A.M., Mykhailychenko B.V., Pletenetska A.O.
The impact of a «symptomless hangover» on a person's reaction speed</p> |
| <p>Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М.
Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння</p> | 77 | <p>Khamuliak Kh.M., Solomenchuk T.M.
24-hour blood pressure profile in patients with unstable angina: effects of post-Covid-19 syndrome and smoking</p> |
| <p>Міринюк І.В., Ілашчук Т.О.
Ефекти дапагліфлозину залежно від локалізації гострого інфаркту міокарда: проспективне клінічне дослідження</p> | 93 | <p>Miriniuk I.V., Ilashchuk T.O.
Dapagliflozin effects depending on the localization of acute myocardial infarction: a prospective clinical study</p> |
| <p>Купновицька І.Г., Романишин Н.М., Клименко В.І., Фітківська І.П., Губіна Н.В., Калугіна С.М., Краснополський С.З.
Структурно-функціональні зміни міокарда при хронічному коронарному синдромі та цукровому діабеті 2-го типу залежно від кількості уражених коронарних артерій</p> | 106 | <p>Kupnovytska I.H., Romanyshyn N.M., Klymenko V.I., Fitkovska I.P., Gubina N.V., Kalugina S.M., Krasnopolsky S.Z.
Structural and functional changes in the myocardium in chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus depending on the number of affected coronary arteries</p> |

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

LITERATURE REVIEW

- | | | |
|--|-----|--|
| <p>Студент В.О., Дробнер І.Г., Гладких Ф.В., Лядов Д.А., Волобуєв Д.О.
Біотехнологічні стратегії лізису клітин і криогенного uszkodження мембран у технології отримання тканинних криоекстрактів та секреторних продуктів як джерел ендогенних регуляторних молекул для модулювання тканинної репарації</p> | 122 | <p>Student V.O., Drobner I.H., Hladkykh F.V., Liadov D.A., Volobuev D.O.
Biotechnological strategies for inducing cell lysis and cryogenic membrane damage in the production of tissue cryoextracts and secretory products serve as a source of endogenous regulatory molecules for the modulation of tissue repair</p> |
| <p>Виноград Н.О., Стибель В.В., Василюшин З.П., Козак Л.П.
Лістеріоз як проблема в розрізі концепції «Єдине здоров'я»</p> | 152 | <p>Vynograd N.O., Stybel V.V., Vasylyshyn Z.P., Kozak L.P.
Listeriosis as a problem in the context of the «One Health» concept</p> |

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>
УДК 616.98:575.834COVJ-036.8-053.2-06-074:577.112



Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру

Лямцева О.В., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

Недельська С.М., <https://orcid.org/0000-0003-2277-3875>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Запоріжжя, Україна

Correlation between immune response and cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 Infection: the role of IgG, NT-proBNP, and D-Dimer

Liamtseva O.V., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

Nedelska S.M., <https://orcid.org/0000-0003-2277-3875>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

Ключові слова:

постковідний синдром, мульти-системний запальний синдром (MIS-Co), ендотеліальна дисфункція, коагуляційні порушення, імунозапальний каскад, D-димер, NT-proBNP.

Для кореспонденції:

Лямцева Олена Валентинівна
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра факультетської педіатрії; бульв. Марії Приймаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035; e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

© Лямцева О.В.,
Недельська С.М., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Постковідний синдром у дітей характеризується мультисистемними порушеннями та може супроводжуватися тривалою ендотеліальною дисфункцією, активацією коагуляційного каскаду й субклінічним кардіальним стресом. NT-proBNP і D-димер розглядаються як чутливі маркери серцево-судинного залучення після SARS-CoV-2, проте їх взаємозв'язок з гуморальною імунною відповіддю у дітей залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та показниками D-димеру й NT-proBNP як лабораторними маркерами серцево-судинних змін у дітей з постковідним синдромом.

Матеріали та методи. Проведено одноцентрове відкрите проспективне когортне дослідження за участю 110 дітей віком 5–12 років: 80 пацієнтів з клінічно верифікованим постковідним синдромом та 30 дітей контрольної групи без анамнезу SARS-CoV-2. Рівні IgG до SARS-CoV-2, NT-proBNP і D-димеру визначали методом імуноферментного аналізу. Статистичний аналіз включав оцінку розподілу даних, міжгрупові порівняння та кореляційний аналіз (SPSS v.26, Statistica v.13).

Результати. У дітей із постковідним синдромом виявлено достовірно вищі рівні D-димеру та NT-proBNP порівняно з контрольною групою (медіана $\approx$ 91 проти 1,24 нг/мл та 4,95 проти 0,45 нг/мл відповідно). Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IgG та D-димеру ($r = 0,55$; $p < 0,001$), тоді як статистично значущої асоціації між IgG та NT-proBNP не виявлено. Між NT-proBNP та D-димером ідентифіковано дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок ($r = 0,88$; $p < 0,001$). Статевих відмінностей за жодним із досліджуваних маркерів не встановлено.

Висновки. Поеднане підвищення D-димеру та NT-proBNP і їх сильна взаємозалежність відображають єдиний патофізіологічний каскад ендотеліальної дисфункції та кардіального стресу у дітей з постковідним синдромом, тоді як IgG асоціюється переважно з коагуляційними змінами.

Для цитування:

Лямцева О.В., Недельська С.М. Кореляція між імунною відповіддю та кардіоваскулярними змінами у дітей після SARS-CoV-2: значення IgG, NT-proBNP та D-димеру. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2026. Т. 34. № 1(58). С. 7-22. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>

Keywords:

post-covid syndrome, multisystem inflammatory syndrome (MIS-Co), endothelial dysfunction, coagulation disorders, immunoinflammatory cascade, D-dimer, NT-proBNP.

For correspondence:

Liamtseva Olena Valentynivna
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Faculty Pediatrics;
26 Maria Pryimachenko blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;
e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

© Liamtseva O. V.,
Nedelska S. M., 2026

ABSTRACT

Background. Post-COVID syndrome in children is characterized by a multisystem course and may be accompanied by persistent cardiovascular involvement. Alterations in markers of endothelial activation, coagulation, and cardiac stress, particularly NT-proBNP and D-dimer, may reflect subclinical cardiovascular damage following SARS-CoV-2 infection. However, the relationship between these markers and humoral immune response in pediatric patients remains insufficiently studied.

Purpose – to assess the association between IgG levels to SARS-CoV-2 and D-dimer and NT-proBNP concentrations as laboratory markers of cardiovascular involvement in children with post-COVID syndrome.

Materials and Methods. A single-center open prospective cohort study included 110 children aged 5–12 years. The main group consisted of 80 patients with clinically verified post-COVID syndrome, while 30 children without a history of SARS-CoV-2 infection formed the control group. Serum levels of IgG to SARS-CoV-2, NT-proBNP, and D-dimer were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical analysis included intergroup comparisons and correlation analysis (SPSS v.26, Statistica v.13).

Results. Children with post-COVID syndrome demonstrated significantly higher levels of D-dimer and NT-proBNP compared with controls (median $\approx$ 91 vs 1.24 ng/mL and 4.95 vs 0.45 ng/mL, respectively). A moderate positive correlation was found between IgG and D-dimer ($r = 0.55$; $p < 0.001$), while no significant association was observed between IgG and NT-proBNP. A very strong positive correlation was identified between NT-proBNP and D-dimer ($r = 0.88$; $p < 0.001$). No sex-related differences were detected for any of the studied markers.

Conclusions. The combined elevation of D-dimer and NT-proBNP and their strong association reflect a unified pathophysiological cascade of endothelial dysfunction and subclinical cardiac stress in children with post-COVID syndrome, whereas IgG levels are primarily associated with coagulation abnormalities.

For citation:

Liamtseva OV, Nedelska SM. Correlation between immune response and cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 Infection: the role of IgG, NT-proBNP, and D-Dimer. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026;34(1(58)):7-22. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-01>

ВСТУП

SARS-CoV-2 інфекція, попри переважно легкий перебіг у дітей, асоціюється з ризиком розвитку тривалих постінфекційних змін, відомих як постковідні [1, 2, 3]. За даними метааналізів та популяційних оглядів, 15–40% дітей після гострої фази інфекції продовжують відчувати симптоми, що зберігаються понад 4–12 тижнів і характеризуються мультисистемністю проявів: астеною, головним болем, тахікардією, зниженням толерантності до фізичного навантаження, розладами сну й когнітивними порушеннями [3, 4, 5]. Частина дітей демонструє прояви, що нагадують поствірусний синдром, тоді як інші мають ознаки кардіальних, судинних або мікроциркуляторних розладів, нехарактерних для класичної реконвалесценції.

Патогенез постковідного синдрому у дітей розглядається як багатофакторний процес, що включає імунну персистенцію, ендотеліальну дисфункцію, порушення мікроциркуляції та тривалу низькорівневу активацію запалення [6, 7, 8, 9]. Імунологічні механізми SARS-CoV-2 спричиняють дисрегуляцію цитокінового профілю, активацію коагуляційних каскадів та зміни у функціонуванні ендотелію, що підтверджено у численних експериментальних і клінічних дослідженнях [10, 13, 14, 15]. Патоморфологічні спостереження вказують на ураження судинного русла, мікротромбози та ендотеліальну дисфункцію навіть при легкому перебігу COVID-19 [15, 16], що може пояснювати тривалу гіперкоагуляцію та зміни судинної реактивності у частини пацієнтів дитячого віку.

INTRODUCTION

SARS-CoV-2 infection, despite its predominantly mild course in children, is associated with the risk of developing persistent post-infectious changes collectively referred to as post-COVID syndrome [1, 2, 3]. According to meta-analyses and population-based reviews, 15–40% of children continue to experience symptoms beyond 4–12 weeks after the acute phase of infection. These manifestations are characterized by multisystem involvement and include fatigue, headache, tachycardia, reduced exercise tolerance, sleep disturbances, and cognitive impairment [3, 4, 5]. Some children present with features resembling a post-viral syndrome, whereas others exhibit signs of cardiac, vascular, or microcirculatory dysfunction that are not typical of classical convalescence.

The pathogenesis of post-COVID syndrome in children is considered multifactorial, involving immune persistence, endothelial dysfunction, microcirculatory disturbances, and sustained low-grade inflammatory activation [6, 7, 8, 9]. The immunological effects of SARS-CoV-2 contribute to cytokine profile dysregulation, activation of coagulation cascades, and alterations in endothelial function, as demonstrated in numerous experimental and clinical studies [10, 13, 14, 15]. Pathomorphological observations indicate vascular involvement, microthrombosis, and endothelial dysfunction even in cases of mild COVID-19 [15, 16], which may explain the persistence of hypercoagulability and altered vascular reactivity in a subset of pediatric patients.

Судинні та коагуляційні порушення становлять важливу складову постковідного каскаду. Підвищений рівень D-димеру описано як часту ознаку COVID-19 – асоційованої коагулопатії у дітей, а в окремих дослідженнях виявлено його персистенцію протягом кількох місяців після інфекції. Це відповідає концепції SARS-CoV-2 – індукованої ендотеліопатії, яка супроводжується порушенням мікроциркуляції та тривалим фібринолітичним дисбалансом [7, 11, 12, 13].

Окрему увагу привертають серцево-судинні зміни у дітей після SARS-CoV-2. Доведено, що навіть за відсутності маніфестного мультисистемного запального синдрому (МЗС) або multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) можуть реєструватися підвищені рівні NT-proBNP, зміни провідності імпульсів від синусового вузла, зниження показників діастолічної функції або транзиторні порушення систолічної функції міокарда [17, 18, 19, 20, 31]. Підвищення натрійуретичних пептидів у цьому контексті розглядається як маркер субклінічного кардіального стресу, пов'язаного з ендотеліальною дисфункцією, мікротромбозами або запальними змінами в серцевому м'язі [18, 20].

Важливо, що наявні дані, включно з українськими дослідженнями, підтверджують: у дітей з постковідним синдромом лабораторні зміни можуть зберігатися при мінімальних або неспецифічних клінічних скаргах [27, 28, 29]. Це підкреслює необхідність дослідження лабораторних біомаркерів як інструментів раннього виявлення субклінічних порушень.

Попри зростаючу кількість робіт, питання співвідношення між імунною відповіддю, коагуляційними змінами та кардіальними біомаркерами в дітей залишаються недостатньо вивченими. Зокрема, практично відсутні комплексні педіатричні дослідження, які б одночасно оцінювали рівні IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP для визначення їх взаємозв'язку та потенційної патофізіологічної осі «імунна персистенція – ендотеліальна дисфункція – кардіальний стрес».

Мета роботи – оцінити взаємозв'язок між рівнем IgG до SARS-CoV-2 та рівнем D-димеру та NT-proBNP як специфічними маркерами ураження серцево-судинної системи у дітей з постковідним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з дизайном, дослідження виконано як одноцентрове проспективне когортне спостереження на базі Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради.

До вибірки увійшло 110 пацієнтів, яких було розподілено на дві групи залежно від рівня IgG до SARS-CoV-2: група 1 – пацієнти з постковідним синдромом; група 2 (контрольна) – 30 пацієнтів, які не мали постковідного синдрому.

Критеріями для включення були: вік від 5 до 12 років; підтверджений синдром після COVID-19 під час госпіталізації до Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, що виникає між 4 і 12 тижнями після задокументованої інфекції SARS-CoV-2, підтвердженої полімеразною ланцюговою реакцією

Vascular and coagulation abnormalities constitute a key component of the post-COVID cascade. Elevated D-dimer levels have been described as a common feature of COVID-19 – associated coagulopathy in children, and several studies have reported their persistence for months following the acute infection. These findings are consistent with the concept of SARS-CoV-2 – induced endotheliopathy, characterized by microcirculatory impairment and sustained fibrinolytic imbalance [7, 11, 12, 13].

Particular attention has been drawn to cardiovascular alterations in children after SARS-CoV-2 infection. Evidence indicates that even in the absence of clinically manifest multisystem inflammatory syndrome (MIS-C), elevated NT-proBNP levels, abnormalities in sinoatrial impulse conduction, reduced diastolic function parameters, or transient impairment of myocardial systolic function may be detected [17, 18, 19, 20, 31]. In this context, increased natriuretic peptide levels are regarded as markers of subclinical cardiac stress associated with endothelial dysfunction, microthrombosis, or inflammatory changes within the myocardium [18, 20].

Importantly, available evidence, including data from Ukrainian studies, indicates that laboratory abnormalities may persist in children with post-COVID syndrome despite minimal or nonspecific clinical complaints [27, 28, 29]. This underscores the importance of investigating laboratory biomarkers as tools for the early detection of subclinical dysfunction.

Despite the growing body of literature, the relationship between immune response, coagulation abnormalities, and cardiac biomarkers in children remains insufficiently explored. In particular, there is a marked lack of comprehensive pediatric studies that simultaneously assess IgG antibodies to SARS-CoV-2, D-dimer, and NT-proBNP in order to determine their interrelationships and to evaluate the potential pathophysiological axis of «immune persistence – endothelial dysfunction – cardiac stress».

Objective – was to assess the relationship between IgG levels to SARS-CoV-2 and the concentrations of D-dimer and NT-proBNP as specific biomarkers of cardiovascular system involvement in children with post-COVID syndrome.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

According to the study design, the investigation was conducted as a single-center prospective cohort study at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Children's Hospital No. 5» of the Zaporizhzhia City Council.

A total of 110 patients were included in the study and were divided into two groups based on their IgG levels to SARS-CoV-2: Group 1 consisted of patients with post-COVID syndrome; Group 2 (control group) comprised 30 patients without post-COVID syndrome.

The inclusion criteria were as follows: age between 5 and 12 years; confirmed post-COVID syndrome during hospitalization at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Children's Hospital No 5» of the Zaporizhzhia City Council, developing between 4 and 12 weeks after documented SARS-CoV-2 infection confirmed by polymerase chain reaction (PCR) during the acute phase

(ПЛР) у період гострого захворювання на COVID-19 за останні 4–12 тижнів або наявністю антитіл IgG до S-білка SARS-CoV-2 відповідно до стандарту World Health Organization (WHO), а саме результатів кількісного тесту в перерахунку на BAU/мл (Binding Antibody Unit); та надання інформованої згоди на участь у дослідженні. Діти, які увійшли до основної групи, були госпіталізовані з лихоманкою, симптомами інтоксикації та ураженням органів та систем з різним ступенем тяжкості. Перебування дітей було на базі відділення анестезіології, інтенсивної терапії та хронічного діалізу (БАІТ та ХД), педіатричного відділення № 1 та педіатричного відділення № 2.

До критеріїв виключення належали: вік дитини < 5 або > 12 років; декомпенсовані хронічні захворювання, відмова батьків від участі у дослідженні.

Усім учасникам проводили клінічне опитування, збір анамнезу, вимірювання частоти серцевих скорочень та артеріального тиску, а також реєстрували електрокардіограму для виявлення порушень ритму та провідності. Лабораторні дослідження включали визначення рівнів IgG до S-білка SARS-CoV-2 методом імуноферментного аналізу (BAU/мл), оцінку концентрації D-димеру (нг/мл) (VioVendor. Human D-dimer ELISA, Czech Republic. Elabscience) методом ELISA, а також визначення NT-proBNP (Human NT-proBNP (N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide), ELISA Kit, USA) методом ELISA (нг/мл). Дослідження виконано з використанням апарата повноплашкового імуноферментного аналізатора Sirio-S (Seac, Italy).

Статистичну обробку виконували з використанням SPSS v.26, Statistica v.13 та мовного середовища Python. Нормальність розподілу перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка, при цьому всі основні показники мали ненормальний розподіл, що зумовило застосування непараметричних методів аналізу. Для порівняння груп використовували критерій Манна–Вітні та t-критерій Вельча в разі нерівності дисперсій. Кореляційні зв'язки оцінювали за коефіцієнтом Пірсона або Спірмена, залежно від характеру розподілу; додатково будували лінійну регресію та відповідні графічні візуалізації. Усі результати представлено у вигляді медіан, міжквартильних інтервалів, середніх значень та стандартних відхилень відповідно до вимог статистичного оформлення. Рівень статистичної значущості встановлювали як $p < 0,05$. Графічні матеріали (гістограми, box-plot, кореляційні діаграми та теплові карти) створено у Python із використанням бібліотек matplotlib і seaborn.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було включено 110 дітей віком 5–12 років, з яких 80 пацієнтів становили основну групу з клінічно встановленим постковідним синдромом, а 30 дітей без анамнезу щодо SARS-CoV-2 інфекції на момент дослідження увійшли до контрольної групи. Серед дітей основної групи було 37 хлопчиків (46,3%) та 43 дівчинки (53,7%). Оцінювали три ключові лабораторні маркери постковідного стану: IgG до S-білка SARS-CoV-2, NT-proBNP та D-димер. Для всіх показників як в основній групі, так і в статевих підгрупах основної групи, розподіл значень відрізнявся від

of COVID-19 within the preceding 4–12 weeks, or the presence of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein in accordance with World Health Organization (WHO) standards, specifically quantitative test results expressed in BAU/mL (Binding Antibody Units); and provision of informed consent for participation in the study.

Children included in the main group were hospitalized with fever, symptoms of intoxication, and multisystem involvement of varying severity. Hospitalization occurred in the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Chronic Dialysis, as well as in Pediatric Department No. 1 and Pediatric Department No. 2.

The exclusion criteria were age < 5 or > 12 years; decompensated chronic diseases; and refusal of parental consent for participation in the study.

All participants underwent a clinical interview, medical history assessment, measurement of heart rate and blood pressure, and electrocardiographic recording to detect rhythm and conduction abnormalities.

Laboratory investigations included determination of IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), with results expressed in BAU/mL; measurement of D-dimer levels (ng/mL) using ELISA (VioVendor Human D-dimer ELISA, Czech Republic; Elabscience); and assessment of NT-proBNP concentrations (Human NT-proBNP [N-Terminal Pro Brain Natriuretic Peptide] ELISA Kit, USA) by ELISA (ng/mL).

All assays were performed using the Sirio-S full-plate immunoassay analyzer (Seac, Italy).

Statistical analysis was performed using SPSS version 26, Statistica version 13, and the Python programming environment. Normality of distribution was assessed using the Shapiro–Wilk test; as the main variables demonstrated non-normal distributions, nonparametric methods were applied. Group comparisons were conducted using the Mann–Whitney U test and Welch's t-test in cases of unequal variances. Correlation analyses were performed using Pearson's or Spearman's correlation coefficients, depending on data distribution. Linear regression models and corresponding graphical visualizations were additionally constructed. Results are presented as medians with interquartile ranges, as well as means with standard deviations, in accordance with statistical reporting standards. Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Graphical representations (histograms, box plots, correlation scatter plots, and heatmaps) were generated in Python using the matplotlib and seaborn libraries.

RESULTS

A total of 110 children aged 5–12 years were included in the study. Of these, 80 patients comprised the main group with clinically established post-COVID syndrome, while 30 children without a history of SARS-CoV-2 infection at the time of assessment were assigned to the control group. Among the children in the main group, there were 37 boys (46.3%) and 43 girls (53.7%). Three key laboratory markers of the post-COVID condition were evaluated: IgG antibodies to the SARS-CoV-2 S-protein, NT-proBNP, and D-dimer. For all parameters, both in the main group and in the sex-based subgroups of the main

нормального ($p < 0,001$ за тестом Шапіро–Уїлка), тому при порівняннях використовували переважно критерій Манна–Вітні, доповнений t-тестом Вельча.

Клінічна картина постковідного синдрому у дітей 5–12 років, які увійшли до основної групи, мала мультисистемний характер і характеризувалася переважанням астеничних, нейровегетативних та запальних симптомів. Найчастішими скаргами були загальна слабкість, яка відзначалася у 91,3% пацієнтів, та лихоманка – у 96,3% дітей, що свідчить про збереження системної запальної реакції у відновному періоді після SARS-CoV-2-інфекції.

З боку нервової системи у більшості пацієнтів основної групи реєструвалися порушення сну (72,5%) та зниження концентрації уваги (63,8%), а головний біль спостерігався у 57,5% дітей. Ці симптоми нерідко поєднувалися між собою та мали тривалий перебіг, що вказує на залучення центральних регуляторних механізмів. Серед респіраторних проявів у значної частини дітей відзначався кашель у 55,0%, а відчуття утрудненого дихання – у 61,3% пацієнтів. Гастроінтестинальні симптоми були представлені абдомінальним болем (68,8%) та нудотою (46,3%), що підтверджує мультисистемність постковідного синдрому.

У більшості дітей спостерігалось поєднання трьох і більше клінічних симптомів, що формувало полісимптомний перебіг постковідного синдрому. Виявлена клінічна картина створює підґрунтя для інтерпретації виявлених змін лабораторних маркерів та подальшого аналізу їхніх взаємозв'язків з імунними й кардіоваскулярними показниками.

В основній групі рівні IgG до SARS-CoV-2 характеризувалися значною варіабельністю та відображали перенесену інфекцію й формування гуморальної відповіді. При аналізі за статтю рівні IgG були подібними у хлопчиків і дівчаток. Середнє значення становило 6,95 BAU/мл у хлопчиків і 6,72 BAU/мл у дівчаток, медіани – 8,64 та 8,95 BAU/мл відповідно, міжквартильні діапазони – 5,70–9,27 та 3,14–9,29 BAU/мл. За критерієм Манна–Вітні статистично значущих відмінностей не виявлено ($p = 0,87$); результати t-тесту Вельча були узгодженими ($p = 0,79$), що свідчить про відсутність статевого диморфізму гуморальної відповіді у дітей передпубертатного віку.

У контрольній групі ($n = 30$), що включала дітей без підтвердженої SARS-CoV-2 інфекції, рівень IgG до SARS-CoV-2 залишався низьким та однорідним. Середнє значення становило 0,426 BAU/мл, медіана – 0,394 BAU/мл, діапазон – 0,071–0,854 BAU/мл, що відповідає мінімальним фоновим титрам, характерним для серонегативної популяції. Стандартне відхилення складало 0,227 BAU/мл. За критерієм Шапіро–Уїлка $p = 0,051$, що вказує на розподіл, близький до нормального.

Рівень D-димеру у дітей основної групи, які перенесли SARS-CoV-2 та мали клінічні ознаки постковідного синдрому, характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю. Значення коливалися в межах 1,24–160,0 нг/мл з вираженою правобічною асиметрією розподілу та наявністю поодиноких високих значень понад 100 нг/мл.

Медіана становила близько 91 нг/мл, що свідчить про підвищений рівень D-димеру у значної частини

cohort, the distribution of values deviated from normality ($p < 0.001$ according to the Shapiro–Wilk test). Accordingly, group comparisons were primarily performed using the Mann–Whitney U test, supplemented by Welch's t-test.

The clinical presentation of post-COVID syndrome in children aged 5–12 years in the main group was multisystemic in nature and characterized predominantly by asthenic, neurovegetative, and inflammatory symptoms. The most common complaints were general weakness, reported in 91.3% of patients, and fever, observed in 96.3% of children, indicating persistence of a systemic inflammatory response during the convalescent period following SARS-CoV-2 infection.

Neurological manifestations were common among patients in the main group. Sleep disturbances were reported in 72.5% of children, impaired concentration in 63.8%, and headache in 57.5%. These symptoms frequently co-occurred and tended to persist over time, suggesting involvement of central regulatory mechanisms.

Respiratory symptoms were also prevalent: cough was observed in 55.0% of children, and shortness of breath in 61.3% of patients. Gastrointestinal manifestations included abdominal pain in 68.8% and nausea in 46.3%, further supporting the multisystem nature of post-COVID syndrome.

In the majority of cases, three or more clinical symptoms were present simultaneously, resulting in a polysymptomatic course of the condition. This clinical profile provides a framework for interpreting the observed laboratory alterations and for further analysis of their associations with immune and cardiovascular parameters.

In the main group, IgG levels to SARS-CoV-2 demonstrated considerable variability, reflecting prior infection and the development of a humoral immune response. Sex-based analysis showed comparable IgG levels in boys and girls. The mean values were 6.95 BAU/mL in boys and 6.72 BAU/mL in girls; the median values were 8.64 and 8.95 BAU/mL, respectively, with interquartile ranges of 5.70–9.27 BAU/mL in boys and 3.14–9.29 BAU/mL in girls. No statistically significant differences were identified using the Mann–Whitney U test ($p = 0.87$), and the results were consistent with Welch's t-test ($p = 0.79$), indicating the absence of sex-related differences in the humoral immune response among prepubertal children.

In the control group ($n = 30$), which included children without confirmed SARS-CoV-2 infection, IgG levels remained low and relatively homogeneous. The mean value was 0.426 BAU/mL, the median was 0.394 BAU/mL, and the range was 0.071–0.854 BAU/mL, corresponding to minimal background titers typical of a seronegative population. The standard deviation was 0.227 BAU/mL. According to the Shapiro–Wilk test ($p = 0.051$), the distribution in the control group was close to normal.

D-dimer levels in children of the main group who had recovered from SARS-CoV-2 infection and presented with clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome were characterized by marked interindividual variability. The values ranged from 1.24 to 160.0 ng/mL, with pronounced right-skewness and the presence of isolated elevated measurements exceeding 100 ng/mL.

пацієнтів, водночас у частини дітей реєструвалися низькі значення (1–10 нг/мл), які можуть відображати різний ступінь активації коагуляційного каскаду або гетерогенність постковідного стану.

Гістограма розподілу D-димеру (рис. 1) демонструє асиметричний одновіршинний розподіл з основною концентрацією значень у нижньо-середньому діапазоні та довгим правобічним «хвостом», сформованим поодинокими високими показниками, що відображає гетерогенність коагуляційної відповіді у дітей із постковідним синдромом.

The median D-dimer level was approximately 91 ng/mL, indicating elevated concentrations in a substantial proportion of patients. At the same time, a subset of children demonstrated low values (1–10 ng/mL), which may reflect varying degrees of coagulation cascade activation or heterogeneity of the post-COVID condition.

The histogram of D-dimer distribution (Fig. 1) demonstrates an asymmetric unimodal pattern, with the majority of values concentrated in the lower-to-middle range and a long right-sided tail formed by isolated high measurements. This distribution reflects the heterogeneity of the coagulation response in children with post-COVID-19 syndrome.

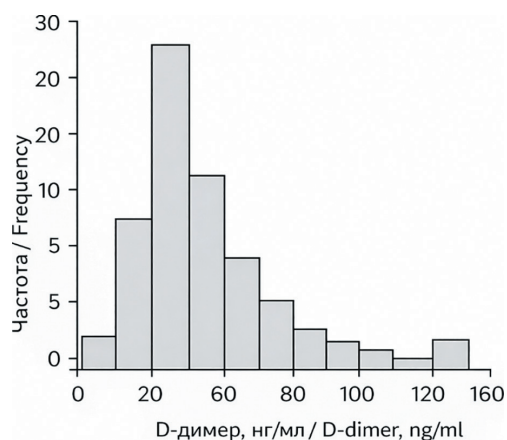


Рис. 1. Гістограма розподілу D-димеру у пацієнтів основної групи
Fig. 1. Histogram of D-dimer distribution of patients in the main group

Бокс-plot (рис. 2) відображає широкий міжквартильний розмах і наявність декількох високих викидів, включно з максимальним значенням 160,0 нг/мл, що свідчить про суттєву гетерогенність ступеня активації коагуляційної системи у дітей із постковідним синдромом.

The box-plot (Fig. 2) demonstrates a wide interquartile range and the presence of several high outliers, including a maximum value of 160.0 ng/mL, indicating substantial heterogeneity in the degree of coagulation system activation among children with post-COVID-19 syndrome.

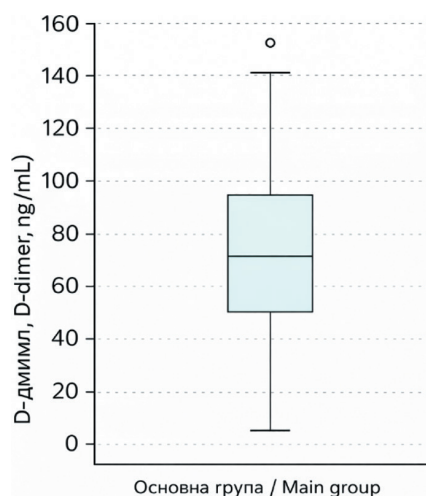


Рис.2. Бокс-plot розподілу D-димеру основної групи
Fig.2. Box-plot of the D-dimer distribution of the main group

У контрольній групі середнє значення D-димеру становило 1,99 нг/мл, медіана – 1,24 нг/мл, межі – 1,14–3,76 нг/мл, що відповідає фізіологічному

In the control group, the mean D-dimer level was 1.99 ng/mL, the median was 1.24 ng/mL, and the range was 1.14–3.76 ng/mL, corresponding to the physiological

діапазону для дитячого віку. Стандартне відхилення дорівнювало 0,94 нг/мл. За критерієм Шапіро–Уїлка $p = 0,0016$, тому розподіл вважали ненормальним, що було пов'язано з наявністю невеликої групи дітей із дещо підвищеними значеннями. Основна частина показників перебувала в діапазоні 1,1–1,5 нг/мл, що відповідає нормальним або близьким до норми рівням D-димеру, тоді як окрема група значень 2,5–3,8 нг/мл відображала фізіологічні варіації. Також слід зазначити вузький міжквартильний розмах навколо нормальних значень (~1,2–1,5 нг/мл) та кілька вищих значень без явних патологічних викидів.

Порівняння рівнів D-димеру між основною та контрольною групами показало вкрай значущу різницю. За t-критерієм Вельча середній рівень D-димеру в основній групі (приблизно 62,1 нг/мл) був достовірно вищим, ніж у контролі (1,99 нг/мл; $p = 5,65 \times 10^{-18}$). Результати непараметричного тесту Манна–Вітні були узгодженими ($p = 6,51 \times 10^{-8}$), що підтверджує наявність істотної гіперкоагуляційної активності саме у когорті дітей з постковідним синдромом. Вох-plot порівняння (рис. 3) демонструє, що в основній групі міжквартильний діапазон D-димеру перебуває приблизно в інтервалі 10–100 нг/мл, тоді як у контрольній – в межах 1,2–2,5 нг/мл, без викидів та з мінімальною варіабельністю. Навіть мінімально підвищені рівні D-димеру в здорових дітей не пере-кривали значення, характерні для постковідного стану.

range for children. The standard deviation was 0.94 ng/mL. According to the Shapiro–Wilk test ($p = 0.0016$), the distribution was non-normal, which was attributable to a small subgroup of children with slightly elevated values. The majority of measurements were concentrated within the 1.1–1.5 ng/mL interval, corresponding to normal or near-normal D-dimer levels, whereas a smaller subset of values (2.5–3.8 ng/mL) reflected physiological variability. A narrow interquartile range around normal values (~1.2–1.5 ng/mL) and the absence of distinct pathological outliers should also be noted.

Comparison of D-dimer levels between the main and control groups demonstrated an extremely significant difference. According to Welch's t-test, the mean D-dimer level in the main group (approximately 62.1 ng/mL) was significantly higher than in the control group (1.99 ng/mL; $p = 5.65 \times 10^{-18}$). The results of the nonparametric Mann–Whitney U test were consistent ($p = 6.51 \times 10^{-8}$), confirming the presence of marked hypercoagulable activity specifically in the cohort of children with post-COVID-19 syndrome. The comparative box-plot (Fig. 3) demonstrates that the interquartile range of D-dimer in the main group was approximately 10–100 ng/mL, whereas in the control group it ranged from 1.2 to 2.5 ng/mL, without outliers and with minimal variability. Even minimally elevated D-dimer levels in healthy children did not overlap with the values characteristic of the post-COVID condition.

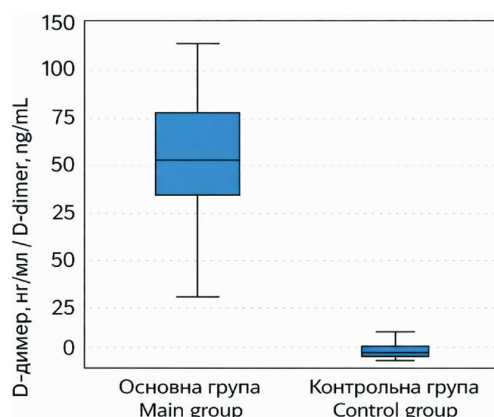


Рис. 3. Вох-plot порівняння показників D-димеру основної групи та групи контролю
Fig. 3. Box-plot comparison of D-dimer indicators of the main group and the control group

Рівні NT-proBNP у пацієнтів основної групи також мали широкий діапазон і відзначалися значною міжіндивідуальною варіабельністю, що відображає різний ступінь серцево-судинної реактивності після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції. Після виключення пропусків у аналіз включено 86 дітей віком 5–12 років. Значення NT-proBNP варіювали в межах 0,012–9,18 нг/мл з вираженою правобічною асиметрією розподілу. Більшість дітей мали показники в інтервалі 4,5–5,5 нг/мл, тоді як у невеликої частини (<5%) реєструвалися як дуже низькі значення (<0,1 нг/мл), так і підвищені рівні понад 8 нг/мл. Середнє значення становило 4,12 нг/мл, медіана – 4,95 нг/мл, стандартне відхилення – приблизно 2,12 нг/мл, міжквартильний діапазон – 3,15–5,31 нг/мл.

NT-proBNP levels in patients of the main group also demonstrated a wide range and marked interindividual variability, reflecting differing degrees of cardiovascular reactivity following SARS-CoV-2 infection. After exclusion of missing values, 86 children aged 5–12 years were included in the analysis. NT-proBNP concentrations ranged from 0.012 to 9.18 ng/mL, with pronounced right-skewness of the distribution. The majority of children had values within the 4.5–5.5 ng/mL interval, whereas a small proportion (<5%) exhibited either very low levels (<0.1 ng/mL) or elevated concentrations exceeding 8 ng/mL. The mean NT-proBNP level was 4.12 ng/mL, the median was 4.95 ng/mL, the standard deviation was approximately 2.12 ng/mL, and the interquartile range was 3.15–5.31 ng/mL.

Гістограма розподілу NT-proBNP (рис. 4) показує чітко виражену основну популяцію значень у межах 4–6 нг/мл із «хвостом», що тягнеться до вищих концентрацій, та окремими високими значеннями до 9,18 нг/мл. Box-plot (рис. 5) демонструє широкий міжквартильний розмах (приблизно 0,5–5,3 нг/мл), верхній вус до 9,18 нг/мл та поодинокі викиди, які можуть мати клінічне значення як потенційні маркери більш вираженого міокардіального стресу. Підвищені рівні NT-proBNP у частини дітей можуть свідчити про субклінічне навантаження на міокард, що підтверджується сучасними даними щодо кардіоваскулярних наслідків COVID-19 та мультисистемного запального синдрому у дітей.

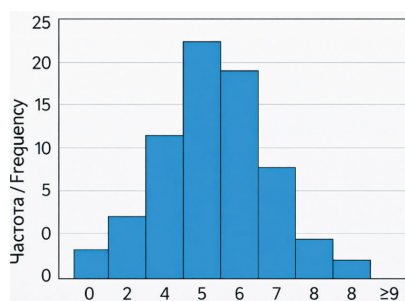


Рис. 4. Гістограма розподілу NT-proBNP
Fig. 4. Distribution histogram NT-proBNP

У контрольній групі рівень NT-proBNP був низьким та відносно однорідним. Медіанне значення становило 0,45 нг/мл, діапазон – 0,09–0,81 нг/мл, стандартне відхилення – 0,28 нг/мл, що відображає щільний кластер фізіологічних значень без істотних відхилень. Тест Шапіро–Уїлка виявив статистично значущу ненормальність розподілу ($p = 0,015$), однак ці відхилення зумовлені кількома більш високими значеннями (0,7–0,8 нг/мл) і не мають клінічної значущості. У цілому профіль NT-proBNP у контрольній групі відповідав типовим низьким фізіологічним рівням і мінімальній варіабельності.

Для оцінки взаємозв'язку між гуморальною імунною відповіддю та станом коагуляційної системи в основній групі проведено кореляційний аналіз між концентрацією IgG до SARS-CoV-2 та рівнем D-димеру. Після вилучення контрольних значень до аналізу включено 78 пацієнтів. Встановлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між рівнями IgG та D-димеру ($r = 0,55$; $p = 7,3 \times 10^{-7}$). Отриманий коефіцієнт свідчить про помірну позитивну кореляцію, що відображено на розсіювальній діаграмі з лінійною регресійною моделлю (рис. 6): із зростанням титру IgG спостерігалось пропорційне підвищення рівня D-димеру.

Такий тип взаємозв'язку може вказувати на поєднання персистуючої активації гуморальної імунної відповіді з тривалою субклінічною активністю коагуляційного каскаду у частини дітей із постковідним синдромом.

Для оцінки потенційного зв'язку між маркерами кардіального стресу та інтенсивністю гуморальної відповіді проведено кореляційний аналіз між рівнями NT-proBNP та IgG до SARS-CoV-2 у дітей основної групи. Після виключення контрольних пропусків до аналізу увійшли 84 пацієнти. Статистично значущого кореляційного зв'язку не виявлено ($r = 0$; $p > 0,05$), результати без

The histogram of NT-proBNP distribution (Fig. 4) demonstrates a clearly defined main cluster of values within 4–6 ng/mL, with a right-sided tail extending toward higher concentrations and isolated elevated values up to 9.18 ng/mL. The box-plot (Fig. 5) shows a wide interquartile range (approximately 0.5–5.3 ng/mL), an upper whisker reaching 9.18 ng/mL, and several outliers that may have clinical relevance as potential markers of more pronounced myocardial stress. Elevated NT-proBNP levels in a subset of children may indicate subclinical myocardial strain, consistent with contemporary evidence regarding cardiovascular sequelae of COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in pediatric populations.

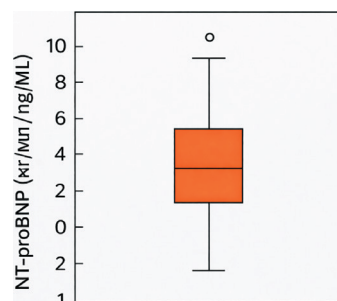


Рис. 5. Box-plot NT-proBNP
Fig. 5. Box-plot NT-proBNP

In the control group, NT-proBNP levels were low and relatively homogeneous. The median value was 0.45 ng/mL, with a range of 0.09–0.81 ng/mL and a standard deviation of 0.28 ng/mL, reflecting a compact cluster of physiological values without significant deviations. The Shapiro–Wilk test demonstrated statistically significant non-normality of the distribution ($p = 0.015$); however, this deviation was attributable to several relatively higher values (0.7–0.8 ng/mL) and had no clinical relevance. Overall, the NT-proBNP profile in the control group corresponded to typical low physiological levels with minimal variability.

To assess the relationship between humoral immune response and the state of the coagulation system in the main group, a correlation analysis was performed between IgG concentrations to SARS-CoV-2 and D-dimer levels. After exclusion of control values, 78 patients were included in the analysis. A statistically significant direct correlation was identified between IgG and D-dimer levels ($r = 0.55$; $p = 7.3 \times 10^{-7}$). This coefficient indicates a moderate positive correlation, as illustrated in the scatter plot with linear regression model (Fig. 6): increasing IgG titers were associated with a proportional rise in D-dimer levels.

This type of association may indicate the coexistence of persistent humoral immune activation and prolonged subclinical activation of the coagulation cascade in a subset of children with post-COVID-19 syndrome.

To evaluate a potential relationship between markers of cardiac stress and the intensity of the humoral response, a correlation analysis was performed between NT-proBNP and IgG levels to SARS-CoV-2 in children of the main group. After exclusion of missing control values, 84 patients were included in the analysis. No statistically significant correlation was identified ($r = 0$; $p > 0.05$), and

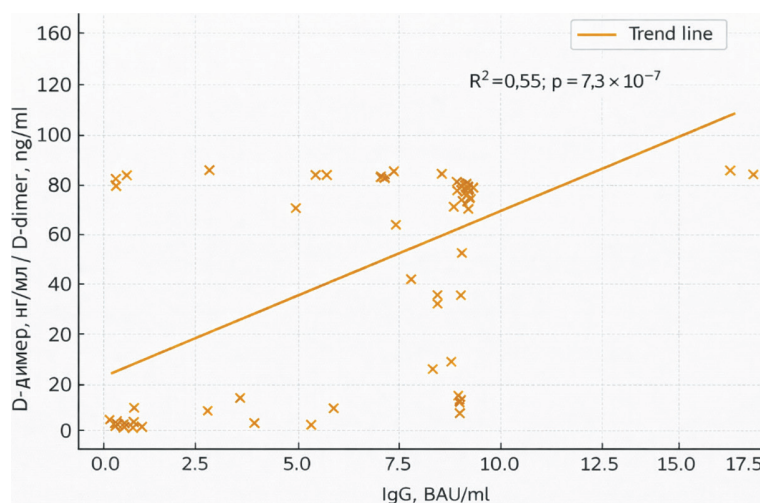


Рис. 6. Розсіювальна діаграма D-димеру з лінійною регресійною моделлю пацієнтів основної групи
Fig. 6. D-dimer scattering diagram with linear regression model of core group patients

тенденції до зростання або зниження NT-proBNP при зміні титру IgG. Це свідчить, що ступінь гуморальної відповіді у дітей із постковідним синдромом не пов'язаний із вираженістю маркерів міокардіального стресу, а NT-proBNP, ймовірно, відображає інші ланки постковідної патології.

Значно інший характер мав взаємозв'язок між NT-proBNP та D-димером. Для його оцінки проведено кореляційний аналіз між концентраціями NT-proBNP та рівнем D-димеру в дітей основної групи, які перенесли SARS-CoV-2 інфекцію та мали клінічні прояви постковідного синдрому. До розрахунку включено 66 пацієнтів після виключення пропусків та некоректних значень. Встановлено виражений позитивний лінійний кореляційний зв'язок високої сили між NT-proBNP та D-димером: $r = 0,88$; $p = 3,29 \times 10^{-22}$. Це свідчить, що зростання NT-proBNP супроводжується відповідним підвищенням D-димеру. Розсіювальний графік з лінією регресії (рис. 7) демонструє чіткий висхідний тренд: більшість спостережень групуються вздовж прямої регресії, причому діапазон NT-proBNP 3–6 нг/мл переважно відповідає рівням D-димеру 80–110 нг/мл, а низькі значення NT-proBNP (0,01–0,2 нг/мл) асоціюються з мінімальними рівнями D-димеру (1–5 нг/мл). Отримані дані свідчать про тісний зв'язок між маркером субклінічного стресу міокарда та показником активації коагуляції та ендотеліального ушкодження.

Для комплексної характеристики взаємозв'язків між досліджуваними маркерами в основній групі побудовано кореляційну матрицю, що включала рівні IgG до SARS-CoV-2, NT-proBNP та D-димеру. Вибірковим методом при визначенні показників до аналізу було включено 62 пацієнти. Коефіцієнти кореляції Пірсона становили: для пари IgG–NT-proBNP $r = 0,47$, для IgG–D-димер $r = 0,58$, для NT-proBNP–D-димер $r = 0,88$. Теплова карта (рис. 8) демонструє домінуючий кореляційний кластер NT-proBNP, D-димеру та помірні позитивні зв'язки IgG з обома показниками, формуючи єдину патофізіологічну вісь «імунне навантаження – ендотеліальна реактивність – кардіальний стрес».

Статевий аналіз NT-proBNP в основній групі не виявив суттєвих відмінностей між хлопчиками

но trend toward increasing or decreasing NT-proBNP levels with changes in IgG titers was observed. These findings suggest that the magnitude of the humoral immune response in children with post-COVID-19 syndrome is not directly associated with the degree of myocardial stress, and that NT-proBNP likely reflects other components of post-COVID pathophysiology.

In contrast, the relationship between NT-proBNP and D-dimer demonstrated a markedly different pattern. A correlation analysis between NT-proBNP concentrations and D-dimer levels was conducted in children of the main group who had recovered from SARS-CoV-2 infection and exhibited clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome. After exclusion of missing and invalid values, 66 patients were included in the analysis. A strong positive linear correlation of high magnitude was identified between NT-proBNP and D-dimer ($r = 0,88$; $p = 3.29 \times 10^{-22}$), indicating that increases in NT-proBNP were accompanied by proportional elevations in D-dimer levels. The scatter plot with regression line (Fig. 7) demonstrates a clear upward trend, with most observations clustered along the regression line. NT-proBNP values within the range of 3–6 ng/mL predominantly corresponded to D-dimer levels of 80–110 ng/mL, whereas low NT-proBNP concentrations (0.01–0.2 ng/mL) were associated with minimal D-dimer levels (1–5 ng/mL). These findings indicate a close relationship between a marker of subclinical myocardial stress and a marker of coagulation activation and endothelial injury.

For a comprehensive characterization of the relationships among the studied biomarkers in the main group, a correlation matrix was constructed including IgG to SARS-CoV-2, NT-proBNP, and D-dimer levels. Using a case-wise inclusion approach, 62 patients were included in the analysis. Pearson correlation coefficients were as follows: for the IgG–NT-proBNP pair, $r = 0.47$; for IgG–D-dimer, $r = 0.58$; and for NT-proBNP–D-dimer, $r = 0.88$.

The heatmap (Fig. 8) demonstrates a dominant correlation cluster between NT-proBNP and D-dimer, along with moderate positive associations between IgG and both markers, forming a unified pathophysiological

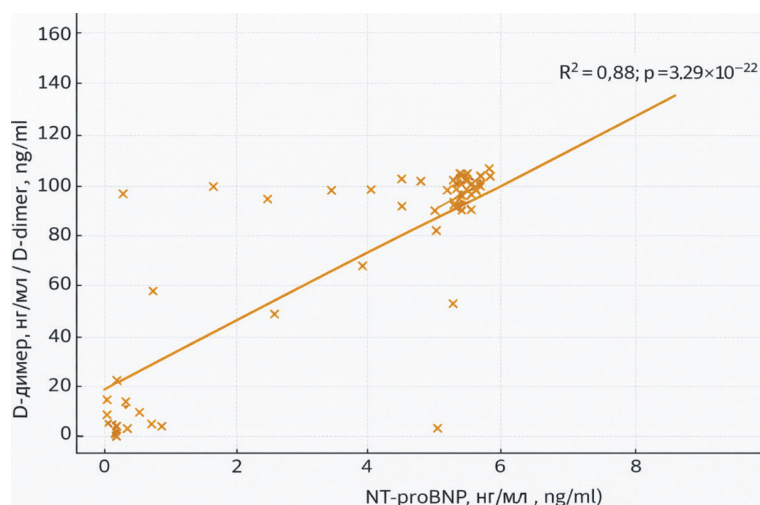


Рис. 7. Розсіювальна діаграма NT-proBNP з лінійною регресійною моделлю (пацієнтів основної групи)
Fig. 7. NT-proBNP scattering diagram with linear regression model (major group patients)

та дівчатками. Середнє значення становило 3,74 нг/мл у хлопчиків ($n = 32$) та 3,11 нг/мл у дівчаток ($n = 42$), медіани – 5,04 та 4,19 нг/мл, міжквартильні діапазони – 1,96–5,31 та 0,27–5,22 нг/мл відповідно. Різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,26$ за Манна–Вітні; $p = 0,26$ за t-тестом Вельча), що підтверджує відсутність статевих диморфізмів маркерів серцевого стресу у дітей передпубертатного віку.

Рівні D-димеру в обох статевих підгрупах також мали значну міжіндивідуальну варіабельність із поодинокими високими значеннями понад 100 нг/мл. У хлопчиків ($n = 36$) середній рівень D-димеру становив 62,70 нг/мл, у дівчаток ($n = 36$) – 61,47 нг/мл; медіани – 87,51 та 91,87 нг/мл, IQR – 15,01–97,82 та 7,82–97,82 нг/мл відповідно. Порівняльний аналіз не виявив достовірних гендерних відмінностей ($p = 0,84$ за Манна–Вітні; $p = 0,91$ за t-тестом Вельча). Узагальнюючи, аналіз статевих відмінностей показав відсутність гендерного диморфізму у рівнях IgG, NT-proBNP та D-димеру в дітей віком 5–12 років із постковідним синдромом, що узгоджується з фізіологічними особливостями передпубертатного періоду, коли статеві гормони ще не чинять суттєвого впливу на імунні, кардіальні чи коагуляційні механізми регуляції.

У контрольній групі дітей, які не мали клінічних проявів постковідного синдрому та лабораторних ознак системного запалення, проведено кореляційний аналіз між рівнями IgG до SARS-CoV-2, D-димеру та NT-proBNP. Було встановлено, що усі коефіцієнти кореляції Пірсона перебували в діапазоні від 0,02 до 0,08, що свідчить про практично повну відсутність лінійних взаємозв'язків між досліджуваними маркерами. Переважна більшість дітей контрольної групи мала низькі значення NT-proBNP (0,09–0,81 нг/мл) і D-димеру (1,14–3,76 нг/мл), характерні для фізіологічного стану без активації коагуляційного каскаду або ознак міокардіального стресу. Рівні IgG також перебували в межах низькопозитивного або граничного діапазону (0,07–0,85 BAU/мл), що відображає відсутність активної постінфекційної імунної відповіді, що характерне для пацієнтів, які не мали постковідного

axis described as «immune burden – endothelial reactivity – cardiac stress».

Sex-based analysis of NT-proBNP levels in the main group did not reveal significant differences between boys and girls. The mean value was 3.74 ng/mL in boys ($n = 32$) and 3.11 ng/mL in girls ($n = 42$); the median values were 5.04 and 4.19 ng/mL, respectively, with interquartile ranges of 1.96–5.31 ng/mL in boys and 0.27–5.22 ng/mL in girls. The difference did not reach statistical significance ($p = 0.26$ by the Mann–Whitney U test; $p = 0.26$ by Welch's t-test), confirming the absence of sex-related differences in cardiac stress markers among prepubertal children.

D-dimer levels in both sex subgroups also demonstrated marked interindividual variability, with isolated high values exceeding 100 ng/mL. In boys ($n = 36$), the mean D-dimer level was 62.70 ng/mL, whereas in girls ($n = 36$) it was 61.47 ng/mL; the median values were 87.51 and 91.87 ng/mL, respectively, with interquartile ranges of 15.01–97.82 ng/mL in boys and 7.82–97.82 ng/mL in girls. Comparative analysis did not reveal statistically significant sex-related differences ($p = 0.84$ by the Mann–Whitney U test; $p = 0.91$ by Welch's t-test).

Overall, the analysis of sex-based differences demonstrated the absence of gender dimorphism in IgG, NT-proBNP, and D-dimer levels among children aged 5–12 years with post-COVID-19 syndrome. These findings are consistent with the physiological characteristics of the prepubertal period, during which sex hormones do not yet exert a substantial influence on immune, cardiac, or coagulation regulatory mechanisms.

In the control group of children without clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome or laboratory signs of systemic inflammation, correlation analysis was performed between IgG to SARS-CoV-2, D-dimer, and NT-proBNP levels. All Pearson correlation coefficients ranged from 0.02 to 0.08, indicating an almost complete absence of linear relationships among the studied biomarkers. The vast majority of children in the control group had low NT-proBNP values (0.09–0.81 ng/mL) and D-dimer levels (1.14–3.76 ng/mL), consistent with a physiological state without activation of the coagulation

синдрому. З огляду на обмежену варіабельність показників і наявність пропусків у частині даних, ці результати слід розглядати як описову характеристику фізіологічного стану контрольної вибірки, що підтверджує стабільний гемостаз, інтактність ендотелію та відсутність лабораторних ознак кардіального навантаження у здорових дітей.

cascade or evidence of myocardial stress. IgG levels were also within the low-positive or borderline range (0.07–0.85 BAU/mL), reflecting the absence of an active post-infectious immune response, as expected in children without post-COVID-19 syndrome.

Given the limited variability of the parameters and the presence of missing values in a subset of cases, these findings should be interpreted as a descriptive characterization of the physiological status of the control sample, confirming stable hemostasis, intact endothelial function, and the absence of laboratory indicators of cardiac burden in healthy children.

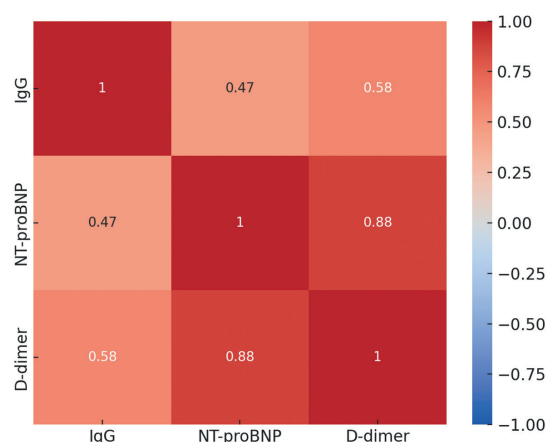


Рис. 8. Кореляційна матриця між IgG, NT-proBNP та D-димером пацієнтів основної групи

Fig. 8. Correlation matrix between IgG, NT-proBNP and D-dimer of core group patients

ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного нами дослідження демонструють наявність суттєвих змін коагуляційних та кардіальних біомаркерів у дітей із постковідним синдромом, що узгоджується з сучасними уявленнями про характер і патогенез постковідного синдрому у педіатричній популяції. У нашій когорті відзначено значне підвищення рівнів D-димеру та NT-proBNP, разом із наявністю помірної кореляції між титрами IgG до SARS-CoV-2 та показниками коагуляційної активності, а також дуже тісного зв'язку між NT-proBNP та D-димером. Отримані дані підкреслюють взаємопов'язаність гуморальної відповіді, ендотеліальної дисфункції та кардіального навантаження, які формують характерний біологічний профіль постковідного стану в дітей.

За даними численних оглядів, Long COVID у дітей реалізується переважно через мультисистемні порушення, що включають астенію, головний біль, зниження толерантності до навантаження, когнітивні труднощі, кардіальні та мікроциркуляторні зміни [1, 2, 3, 4, 5]. Наші результати узгоджуються з цими висновками, демонструючи лабораторні маркери, характерні для постінфекційного ендотеліального та кардіального дисбалансу. Зокрема, систематичні огляди Radtke et al. та Lopez-Leon et al. показали, що 15–40% дітей мають тривалі симптоми після SARS-CoV-2, навіть після легких форм інфекції, що вказує на ураження, яке не завжди корелює з тяжкістю гострої фази [2, 4]. Наші дані щодо підвищеного NT-proBNP та D-димеру

DISCUSSION

The results of our study demonstrate significant alterations in coagulation and cardiac biomarkers in children with post-COVID-19 syndrome, consistent with current concepts regarding the nature and pathogenesis of this condition in the pediatric population. In our cohort, markedly elevated levels of D-dimer and NT-proBNP were observed, along with a moderate correlation between IgG titers to SARS-CoV-2 and markers of coagulation activity, as well as a very strong association between NT-proBNP and D-dimer.

These findings underscore the interrelationship between humoral immune response, endothelial dysfunction, and cardiac burden, which together constitute a characteristic biological profile of the post-COVID state in children.

According to numerous reviews, Long COVID in children is predominantly characterized by multisystem disturbances, including asthenia, headache, reduced exercise tolerance, cognitive impairment, and cardiac and microcirculatory alterations [1, 2, 3, 4, 5]. Our findings are consistent with these observations, demonstrating laboratory markers indicative of post-infectious endothelial and cardiac imbalance. In particular, systematic reviews by Radtke et al. and Lopez-Leon et al. reported that 15–40% of children experience persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection, even after mild disease, suggesting that long-term sequelae do not necessarily correlate with the severity of the acute phase [2, 4]. Our data showing elevated NT-proBNP and D-dimer levels

в окремої частини дітей підтверджують наявність субклінічних змін навіть за відсутності клінічної маніфестації MIS-C або гострих кардіальних ускладнень.

Підвищені рівні D-димеру у дітей основної групи (медіана = 91 нг/мл) суттєво відрізнялися від контрольної популяції (медіана 1,24 нг/мл). Це узгоджується з даними великих мультицентрових робіт, які продемонстрували, що SARS-CoV-2 асоціюється з ендотеліальною активацією, підвищенням маркерів тромбоемболоутворення та формуванням мікросудинних порушень у дітей [18, 19, 29].

Згідно з Kaushik S. et al., COVID-19-асоційована коагулопатія у дітей, хоча і менш тяжка, ніж у дорослих, все ж супроводжується значним підвищенням D-димеру й порушенням мікроциркуляції [18]. Наші результати підтверджують ці висновки: у значної частини дітей D-димер був у діапазоні 80–110 нг/мл, а в окремих випадках перевищував 100–160 нг/мл. Це свідчить про тривале збереження активації фібринолізу, що може бути наслідком низькорівневого запалення й ендотеліальної дисфункції, описаної у патоморфологічних дослідженнях [20, 21].

Помірна позитивна кореляція між титром IgG та D-димером ($r = 0,55$) підтверджує взаємозв'язок між імунною персистенцією та коагуляційними зрушеннями. Такий зв'язок описано і в дорослих когортах PASC, де наявність високих титрів антитіл асоціюється з маркерами ендотеліальної активації [15, 25]. Ймовірно, імунна персистенція може бути одним із ключових механізмів тривалих коагуляційних змін у дітей.

Одночасно з цим, NT-proBNP є визнаним маркером механічного та метаболічного навантаження на міокард. У нашій когорті його значення мали широкий розкид (0,012–9,18 нг/мл), причому у значної частини дітей рівні перевищували фізіологічний діапазон контрольної групи. Подібні тенденції описані в роботах Patel et al. та Kaushik et al., які вказують, що навіть за відсутності явного міокардиту, діти після COVID-19 можуть мати підвищені рівні NT-proBNP [17, 18].

Особливо важливо, що низка українських досліджень також повідомляє про кардіальні зміни у дітей з постковідним синдромом, включно із порушеннями провідності та підвищеними біомаркерами стресу міокарда [27, 28, 26, 31]. Вони узгоджуються з нашими результатами та підкреслюють актуальність національних даних.

ВИСНОВКИ

У дітей із постковідним синдромом встановлено достовірне підвищення рівнів D-димеру та NT-proBNP порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність лабораторних ознак коагуляційної активації та кардіального навантаження після перенесеної SARS-CoV-2 інфекції.

Розподіл рівнів D-димеру та NT-proBNP у пацієнтів основної групи характеризувався значною міжіндивідуальною варіабельністю та асиметрією, з наявністю підвищених значень у значної частини дітей, тоді як у контрольній групі ці показники залишалися низькими та однорідними.

in a subset of children support the presence of subclinical alterations, even in the absence of clinically manifest MIS-C or acute cardiac complications.

Elevated D-dimer levels in the main group (median = 91 ng/mL) differed substantially from those in the control population (median = 1.24 ng/mL). These findings are consistent with large multicenter studies demonstrating that SARS-CoV-2 infection is associated with endothelial activation, increased markers of thrombogenesis, and the development of microvascular disturbances in children [18, 19, 29].

According to Kaushik S. et al., COVID-19-associated coagulopathy in children, although generally less severe than in adults, is nevertheless accompanied by a significant increase in D-dimer levels and microcirculatory disturbances [18]. Our findings corroborate these observations: in a substantial proportion of children, D-dimer levels were within the 80–110 ng/mL range, and in some cases exceeded 100–160 ng/mL. This indicates persistent activation of fibrinolysis, which may result from low-grade inflammation and endothelial dysfunction described in pathomorphological studies [20, 21].

The moderate positive correlation between IgG titers and D-dimer levels ($r = 0.55$) further supports the relationship between immune persistence and coagulation abnormalities. A similar association has been reported in adult PASC cohorts, where high antibody titers correlate with markers of endothelial activation [15, 25]. These findings suggest that immune persistence may represent one of the key mechanisms underlying prolonged coagulation disturbances in children.

At the same time, NT-proBNP is a well-recognized marker of mechanical and metabolic myocardial stress. In our cohort, its values demonstrated a wide range (0.012–9.18 ng/mL), and in a substantial proportion of children, concentrations exceeded the physiological range observed in the control group. Similar trends have been reported by Patel et al. and Kaushik et al., who noted that even in the absence of overt myocarditis, children following COVID-19 may exhibit elevated NT-proBNP levels [17, 18].

Importantly, several Ukrainian studies have also reported cardiac alterations in children with post-COVID-19 syndrome, including conduction abnormalities and elevated biomarkers of myocardial stress [27, 28, 26, 31]. These findings are consistent with our results and underscore the relevance and clinical significance of national data in this field.

CONCLUSIONS

Children with post-COVID-19 syndrome demonstrated significantly elevated levels of D-dimer and NT-proBNP compared with the control group, indicating the presence of laboratory signs of coagulation activation and cardiac stress following SARS-CoV-2 infection.

The distribution of D-dimer and NT-proBNP levels in patients of the main group was characterized by marked interindividual variability and skewness, with elevated values observed in a substantial proportion of children, whereas in the control group these parameters remained low and relatively homogeneous.

Виявлено статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між рівнями IgG до SARS-CoV-2 та D-димеру, що вказує на асоціацію між гуморальною імунною відповіддю та показниками коагуляційної активності. Кореляційного зв'язку між IgG та NT-proBNP не встановлено.

Між рівнями NT-proBNP та D-димеру зафіксовано дуже тісний позитивний кореляційний зв'язок, що підкреслює взаємозв'язок між показниками кардіального навантаження та коагуляційної активації у дітей із постковідним синдромом.

Гендерних відмінностей у рівнях IgG, D-димеру та NT-proBNP у дітей віком 5–12 років не виявлено.

Отримані результати підтверджують доцільність використання NT-proBNP та D-димеру як лабораторних маркерів для моніторингу стану дітей із постковідним синдромом.

A statistically significant positive correlation was identified between IgG levels to SARS-CoV-2 and D-dimer, indicating an association between humoral immune response and coagulation activity. No significant correlation was found between IgG and NT-proBNP levels.

A very strong positive correlation was identified between NT-proBNP and D-dimer levels, highlighting the close relationship between markers of cardiac stress and coagulation activation in children with post-COVID-19 syndrome.

No sex-related differences were detected in IgG, D-dimer, or NT-proBNP levels among children aged 5–12 years.

The obtained results support the clinical utility of NT-proBNP and D-dimer as laboratory biomarkers for monitoring the condition of children with post-COVID-19 syndrome.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020. Vol. 109, № 6. P. 1088–1095. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA*. 2021. Vol. 326, № 9. P. 869–871. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880>
- Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., Zhang A.X.D., O'Mahoney L.L., Stephenson T.J., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022. Vol. 84, № 2. P. 158–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo Del Valle N.C., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 9950. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
- Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021. Vol. 40, № 12. P. e482–e487. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27, № 4. P. 601–615. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Sokolowska M., Lukasik Z.M., Agache I., Akdis C.A., Akdis D., Akdis M., et al. Immunology of COVID-19: EAACI research summary. *Allergy*. 2020. Vol. 75, № 10. P. 2445–2474. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>
- Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long COVID – mechanisms, risk factors and management. *BMJ*. 2021. Vol. 374. P. n1648. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: pathophysiology, risk factors and treatments. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2021. Vol. 53, № 1. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- 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>
- Zabeida A., Winikoff R., Pelland-Marcotte M.-C., Charlebois J., Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: multicenter cohort. *Blood Advances*. 2023. Vol. 7, № 12. P. 2829–2841. DOI: <https://doi.org/10.1002/abc.30079>
- Boyarchuk O., Perestiuik V., Kosovska T., Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1363410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
- Sinha P., Matthey M.A., Calfee C.S. Is a cytokine storm relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*. 2020. Vol. 180, № 9. P. 1152–1154. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with ARDS. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020. Vol. 8, № 4. P. 420–422. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Tian S., Hu W., Niu L., Liu H., Xu H., Xiao S.Y. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020. Vol. 15, № 5. P. 700–704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

REFERENCES

- Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020;109(6):1088–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>
- Radtke T., Ulyte A., Puhan MA, Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *JAMA*. 2021;326(9):869–71. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11880>
- Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: a meta-analysis. *Journal of Infection*. 2022;84(2):158–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9950. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13495-5>
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2021;40(12):e482–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27(4):601–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: EAACI research summary. *Allergy*. 2020;75(10):2445–74. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14462>
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long COVID – mechanisms, risk factors and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: pathophysiology, risk factors and treatments. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2021;53(1):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
- Lyadov D. The influence 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;3(54):438–68. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-54-11>
- Zabeida A, Winikoff R, Pelland-Marcotte MC, Charlebois J, Sabapathy C. COVID-19-associated coagulopathy in children: multicenter cohort. *Blood Advances*. 2023;7(12):2829–41. DOI: <https://doi.org/10.1002/abc.30079>
- Boyarchuk O, Perestiuik V, Kosovska T, Volianska L. Coagulation profile in hospitalized children with COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1363410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1363410>
- Sinha P, Matthey MA, Calfee CS. Is a cytokine storm relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(9):1152–4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3313>
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with ARDS. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):420–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary pathology of early-phase COVID-19 pneumonia. *Journal of Thoracic Oncology*. 2020;15(5):700–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>

16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021. Vol. 594, № 7862. P. 259–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553>
17. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of MIS-C-related, classic viral and vaccine-related myocarditis in children. *Circulation*. 2022. Vol. 11, № 9. P. 1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393>
18. Kaushik S, Aydin S.I., Derespina K.R., Bansal P.B., Kowalsky S, Trachtman R., et al. MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study. *The Journal of Pediatrics*. 2020. Vol. 224. P. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
19. Sirico D., Basso A., Sabatino J., Reffo E., Cavaliere A., Biffanti R., et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022. Vol. 23, № 8. P. 1066–1074. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac096>
20. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., Sinatti D., Ricchiuto A., Carfi A., et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021. Vol. 110, № 7. P. 2208–2211. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
21. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiology*. 2020. Vol. 5, № 7. P. 831–840. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
22. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2021. Vol. 8, № 2. P. 130–140. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
23. Matta J., Wiernik E., Robineau O., Carrat F., Touvier M., Severi G., et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2022. Vol. 182, № 1. P. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>
24. Nehme M., Brailard O., Alcobá G., Aebischer Perone S., Courvoisier D., Chappuis F., et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021. Vol. 174, № 5. P. 723–725. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
25. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á., Martínez-Cava A., Franco-López F., Sánchez-Alcaraz Martínez B.J., et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18, № 10. P. 5329. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
26. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
27. Усачова О.В. Педіатричний мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-2019 – новий виклик сучасності: історичні аспекти, підходи до діагностики та лікування. *Інфекційні хвороби*. 2023. Т. 4. С. 4–9. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13696>
28. Мішук В., Литвин Г., Приймакова В., Іванюшко О., Стасів М., Кузьмін Ю. Постковідні серцево-судинні ускладнення у дітей: опис клінічних випадків. *Здоров’я дитини*. 2024. Т. 19, № 6. С. 375–381. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742>
29. Петріца Н.А., Лук’яненко Н.С., Кеч Н.Р. Особливості клінічних проявів постковідного синдрому в дітей. *Сучасна педіатрія*. Україна. 2024. Т. 3, №139. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2024.139.48>
30. Дмитришин О., Марушко Ю. Пост-COVID-19 та інші зміни стану здоров’я дітей і підлітків, асоційовані з перенесеним COVID-19. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2023. Т. 4, №142. С. 112–120. DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(142).2023.112-120)
31. Чиж М.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Ляшок А.Л., Матвеєнко М.С., Каніщева О.В., та ін. Багаторівневі детермінанти ішемічного ушкодження серця: клітинні стресові відповіді, порушення мітохондріальної функції та ендотеліальна дисфункція. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т.33№5.С.896–917. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-15>
16. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553>
17. Patel T, Kelleman M, West Z, Peter A, Dove M, Butto A, et al. Comparison of MIS-C-related, classic viral and vaccine-related myocarditis in children. *Circulation*. 2022;11(9):1–10. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024393>
18. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. MIS-C associated with SARS-CoV-2 infection: a multi-institutional study. *The Journal of Pediatrics*. 2020;224:24–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
19. Sirico D, Basso A, Sabatino J, Reffo E, Cavaliere A, Biffanti R, et al. Evolution of echocardiographic and cardiac magnetic resonance imaging abnormalities during follow-up in patients with multisystem inflammatory syndrome in children. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2022;23(8):1066–74. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac096>
20. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatrica*. 2021;110(7):2208–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15870>
21. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):831–40. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
22. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130–40. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
23. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among French adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2022;182(1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>
24. Nehme M, Brailard O, Alcobá G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):723–5. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
25. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10):5329. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
26. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
27. Usachova OV. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-2019 is a new modern challenge: historical aspects, approaches to diagnosis and treatment. *Infectious diseases*. 2023;4:4–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13696>
28. Mishchuk VR, Lytvyn HO, Pryimakova VO, Ivanyushko OV, Stasiv MV, Kuzminov YuB. Post-covid cardiovascular complications in children: description of clinical cases. *Child’s Health*. 2024;19(6):375–81. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.6.2024.1742>
29. Petritsa NA, Lukyanenko NS, Kech NR. Peculiarities of clinical manifestations of post-covid syndrome in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2024;3(139):48–55. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2024.139.48>
30. Dmytryshyn O, Marushko Y. Post-COVID-19 and other changes in the health status of children and adolescents associated with COVID-19. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2023;4(142):112–20. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.32345/USMJ.4\(142\).2023.112-120](https://doi.org/10.32345/USMJ.4(142).2023.112-120)
31. Chizh MO, Gladkikh FV, Lyadova TI, Lyashok AL, Matveenko MS, Kanishcheva OV, et al. Multilevel determinants of ischemic heart injury: cellular stress responses, mitochondrial function impairment and endothelial dysfunction. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;5(56):896–917. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-15>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Одноцентровий характер установи – Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5» Запорізької міської ради, не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальності дії, попри використання багатфакторних моделей, підбору

Limitations of the study

The authors acknowledge that the present study has several limitations related to its design and implementation. The single-center setting at the Municipal Non-Commercial Enterprise «City Children’s Hospital No 5» of the Zaporizhzhia City Council precludes causal inference and entails an inherent risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score adjustment, and other approaches

за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки 80 дітей основної групи та 30 дітей групи контролю репрезентативних за статтю та віком, згідно з критеріями включення та виключення до дослідження, обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, з детальним вивченням вищезазначених маркерів у пацієнтів дитячого віку, з зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення особливостей перебігу постковідного синдрому у дітей з детальним визначенням маркерів, які можуть бути одними з основним критерієм оцінки перебігу, та подальших наслідків коронавірусної інфекції, викликані SARS-CoV-2. Визначення таких маркерів, як D-димер та NT-proBNP, може вкластися в побудований алгоритм діагностики можливих порушень у дітей після перенесеної інфекції. Вивчення особливостей перебігу постковідного синдрому та зіставлення отриманих результатів при визначенні маркерів порушення системи коагуляції та роботи кардіоміоцитів є одними з причин подальшої корекції менеджменту пацієнтів дитячого віку.

Конфлікт інтересів

Автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). 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.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами, які увійшли до дослідження. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від батьків учасників або їх офіційних опікунів після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі батьки або офіційні опікуни підтвердили добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України (витяг з протоколу № 3 від 22 вересня 2025 р.).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо та відкрито засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту

aimed at controlling potential confounders. The sample size and composition – 80 children in the main group and 30 in the control group, comparable by age and sex according to predefined inclusion and exclusion criteria—may limit the precision of effect estimates and the generalizability of the findings. This is particularly relevant given the specific patterns of patient referral and healthcare delivery practices in Ukraine. Accordingly, the external validity of the conclusions remains context dependent. Confirmation of these findings requires prospective, multicenter studies with comprehensive assessment of the biomarkers in pediatric populations, incorporation of external validation cohorts, and strict adherence to Good Clinical Practice (GCP) standards.

Prospects for further research

Further investigation of the clinical course of post-COVID syndrome in children with detailed characterization of laboratory markers that may serve as key criteria for assessing disease trajectory and long-term outcomes of SARS-CoV-2 infection is warranted. Identification and validation of biomarkers such as D-dimer and NT-proBNP may contribute to the development of diagnostic algorithms aimed at detecting potential cardiovascular and coagulation disturbances in pediatric patients following COVID-19. Comprehensive evaluation of the dynamics of these markers, together with analysis of coagulation system abnormalities and cardiomyocyte functional impairment, may provide a rationale for optimization and individualized adjustment of management strategies in children with post-COVID syndrome.

Conflict of interest

Authors have submitted to the Editorial Office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors of the manuscript hereby declare that they have no actual or potential conflicts of interest related to the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support could be associated with the subject matter of the submitted materials or that sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors of the manuscript confirm that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients enrolled in the research. The study was carried out in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association for medical research involving human subjects, Directive 86/609/EEC of the European Community concerning participation in biomedical research, and Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. Informed consent for participation in the study was obtained from the parents or legal guardians of all participants after they had been provided with clear, comprehensive, and accessible information regarding the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All parents or legal guardians confirmed voluntary participation by signing a written informed consent form. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine (extract from Protocol No. 3, dated September 22, 2025).

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly and transparently acknowledge the use of generative artificial intelligence tools

у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*), 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5.2 (OpenAI, версія від грудня 2025 р.). Усі результати, отримані за допомогою цього інструменту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Оптимізація диференційної діагностики та лікування алергічних та інших захворювань у дітей різного віку», номер державної реєстрації 0118U004254, термін виконання: 2019–2023 рр., керівник – завідувачка кафедри факультетської педіатрії, доктор медичних наук, професор С.М. Недельська.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Недельська Світлана Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Марії Примаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035;
e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
моб.: +38 (067) 788-21-84

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних, остаточне затвердження статті.

Лямцева Олена Валентинівна – асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Марії Примаченко, буд. 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com
моб.: +38 (099) 246-58-64

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, участь у проведенні досліджень, написання тексту статті, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті, формулювання висновків.

in the preparation of this manuscript. In accordance with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), and under full human oversight, tasks related to proofreading, editing, and translation were delegated. ChatGPT-5.2 (OpenAI, December 2025 version) was used for this purpose. All outputs generated with the assistance of this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who assume full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative AI tools are not listed as authors and bear no responsibility for the results. This declaration does not apply to the use of basic tools for grammar checking, spelling correction, or reference formatting.

Data availability statement

The authors of the manuscript affirm that the study is based on the results of their own clinical research, which were systematically collected and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, clinical protocols, and derived quantitative parameters. All materials are securely stored in the research group archive and may be made available upon reasonable request to the corresponding author, in accordance with confidentiality requirements and ethical standards.

Funding information

The article is a fragment of the planned research work of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine «Optimization of differential diagnosis and treatment of allergic and other diseases in children of various ages», state registration number 0118U004254, deadline: 2019–2023, head – Head of the Department of Faculty Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor S.M. Nedelska.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nedelska Svitlana Mykolayivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;

e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
tel.: +38 (067) 788-21-84

Author's contribution: the concept and design of the research, the formulation of the purpose of the work, the analysis of the obtained data, the final approval of the article.

Liamtseva Olena Valentynivna – Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 26 Marii Prymachenko Blvd., Zaporizhzhia, Ukraine, 69035;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com
tel.: +38 (099) 246-58-64

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, data collection, participation in research, writing the text of the article, analysis of the obtained data and their statistical processing, editing of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
09.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
20.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-02>
УДК: 616.211-002-056.1-053.2-07-093-097



Асоціація мікробіоти носоглотки з рівнем секреторного IgA у дітей з підозрою на локальний алергічний риніт: пілотне дослідження

Лакомська Н.П.¹, <https://orcid.org/0009-0005-4982-0725>, e-mail: dr.lakomskaya@ukr.net
Шарикадзе О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelena@gmail.com
Зубченко С.О.², <https://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

Association of the nasopharyngeal microbiota with the level of secretory IgA in children with suspected local allergic rhinitis: a pilot study

Lakomska N.P.¹, <https://orcid.org/0009-0005-4982-0725>, e-mail: dr.lakomskaya@ukr.net
Sharikadze O.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelena@gmail.com
Zubchenko S.O.², <http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

локальний алергічний риніт, секреторний імуноглобулін А (slgA), мікробіота носоглотки, *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*.

Для кореспонденції:

Зубченко Світлана Олександрівна
Державне некомерційне підприємство
«Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я
України, кафедра клінічної імунології
та алергології;
вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів,
Україна, 79010;
e-mail: svitlanazu@gmail.com

© Лакомська Н.П., Шарикадзе О.В.,
Зубченко С.О., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Локальний алергічний риніт є особливою нозологією, імунопатогенетичні механізми та фенотипова гетерогенність якого активно на сьогодні вивчаються. Вбачається, що порушення мікробіоти, асоційовані із змінами імунної відповіді слизової оболонки носа, зокрема пов'язаними з нижчими рівнями секреторного імуноглобуліну А при локальному алергічному риніті, можуть допомогти пояснити схильність людини до формування сенсibilізації алергенами та розвитку алергічного запалення.

Мета роботи – дослідити особливості мікробіому носоглотки та рівнів секреторного імуноглобуліну А у дітей молодшого шкільного віку з підозрою на локальний алергічний риніт.

Матеріали та методи. Обстежено 72 дитини з підозрою на локальний алергічний риніт, середній вік $8,6 \pm 1,7$ р.; хлопчиків 54,2%, дівчаток – 45,8%. Комплексне обстеження включало: аналіз анамнестичних даних, клінічний огляд, загальноклінічні лабораторні дослідження, алергологічне обстеження. Діагностику риніту проводили за критеріями ARIA 2024-2025, тяжкість оцінювали за візуальною аналоговою шкалою. Ідентифікацію мікроорганізмів із посівів носоглотки здійснювали за морфологією колоній, мікроскопією і біохімічними тестами. Рівні секреторного імуноглобуліну А у назальному змиві визначали методом ELISA.

Результати. Встановлено інтермітуючий перебіг риніту у 43,1% дітей, персистуючий – у 56,9% (41 особи). Прояви алергічного риніту: у 59,7% дітей легкого ступеня (візуальна аналогова шкала: $17,7 \pm 6,65$ мм), у 38,4% – середнього ступеня (візуальна аналогова шкала: $46,1 \pm 10,1$ мм), у 2,6% – тяжкого ступеня (візуальна аналогова шкала: $72,0 \pm 1,00$ мм). Мікробна колонізація носоглотки виявлена у 90,3% випадків обстежених дітей: представники роду *Staphylococcus* (40,3%), *Streptococcus spp.* (25,0%) *Moraxella catarrhalis* (30,5%), *Haemophilus influenzae* (15,3%). Середнє значення slgA становило $38,6 \pm 14,9$ мкг/мл, знижені рівні були у 61,1% дітей, асоційовалися з персистуючим середньотяжким перебігом риніту та були нижчими на тлі мікробних асоціацій порівняно з дітьми з монофлорою ($p = 0,018$).

Висновки. Виявлені знижені рівні секреторного імуноглобуліну А на тлі мікробних асоціацій *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів і *Moraxella catarrhalis* можуть відігравати важливу роль в ініціації алергічних запальних процесів локально при контакті з алергенами з подальшим формуванням локального алергічного риніту.

Для цитування:

Лакомська Н.П., Шарикадзе О. В., Зубченко С.О. Асоціація мікробіоти носоглотки з рівнем секреторного IgA у дітей з підозрою на локальний алергічний риніт: пілотне дослідження. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 34. № 1(58). С. 23–36. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-02>

Keywords:

local allergic rhinitis, secretory immunoglobulin A (sIgA), nasopharyngeal microbiota, *Staphylococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*.

For correspondence:

Zubchenko Svitlana Oleksandrivna
State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine,
Department of Clinical Immunology and Allergology;
69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: svitlanazu@gmail.com

© Lakomska N.P., Sharikadze O.V.,
Zubchenko S.O., 2026

ABSTRACT

Background. Local allergic rhinitis is a distinct nosological entity whose immunopathogenetic mechanisms and phenotypic heterogeneity are currently being actively studied. It is believed that disturbances of the microbiota associated with changes in the immune response of the nasal mucosa, including those related to lower levels of secretory immunoglobulin A in local allergic rhinitis, may help explain an individual's predisposition to allergen sensitization and the development of allergic inflammation.

Purpose – to investigate the characteristics of the nasopharyngeal microbiome and the levels of secretory immunoglobulin A in primary school-aged children with suspected local allergic rhinitis.

Materials and Methods. A total of 72 children with suspected local allergic rhinitis were examined; the mean age was 8.6 ± 1.7 years; 54.2% were boys and 45.8% were girls. The comprehensive examination included analysis of anamnestic data, clinical examination, general clinical laboratory tests, and allergological assessment. Rhinitis was diagnosed according to the ARIA 2024–2025 criteria, and severity was assessed using a visual analog scale. Identification of microorganisms from nasopharyngeal cultures was performed based on colony morphology, microscopy, and biochemical tests. Levels of secretory immunoglobulin A in nasal lavage were determined using the ELISA method.

Results. An intermittent course of rhinitis was observed in 43.1% of children, while a persistent course was noted in 41 (56.9%). Manifestations of allergic rhinitis were mild in 59.7% of children (visual analog scale: 17.7 ± 6.65 mm), moderate in 38.4% (visual analog scale: 46.1 ± 10.1 mm), and severe in 2.6% (visual analog scale: 72.0 ± 1.00 mm). Microbial colonization of the nasopharynx was detected in 90.3% of examined children: representatives of the genus *Staphylococcus* (40.3%), *Streptococcus spp.* (25.0%), *Moraxella catarrhalis* (30.5%), and *Haemophilus influenzae* (15.3%). The mean sIgA level was 38.6 ± 14.9 µg/mL; decreased levels were found in 61.1% of children and were associated with a persistent moderate course of rhinitis. They were also lower in the presence of microbial associations compared with children with monoflora ($p = 0.018$).

Conclusions. Reduced levels of secretory immunoglobulin A in the presence of microbial associations of *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, and *Moraxella catarrhalis* may play an important role in initiating local allergic inflammatory processes upon contact with allergens, with the subsequent development of local allergic rhinitis.

For citation:

Lakomska NP, Sharikadze OV, Zubchenko SO. Association of the nasopharyngeal microbiota with the level of secretory IgA in children with suspected local allergic rhinitis: a pilot study. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2026;34(1(58)):23–36. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-02>

ВСТУП

Риніт є однією з найпоширеніших патологій у дитячому та підлітковому віці й суттєво впливає на якість життя дітей та їх родин. Залежно від етіології розрізняють алергічний риніт (АР), інфекційний риніт і неалергічний, неінфекційний риніт. У багатьох випадках риніт має поєднану етіологію, тому нині виділяють також так званий «подвійний» або «змішаний» риніт, який поєднує, наприклад, алергічний та інфекційний або алергічний і неалергічний риніти [1]. Особливою нозологією є локальний алергічний риніт (ЛАР), який за клінічним анамнезом вказує на алергічну природу та має позитивну відповідь на назальну алергенну провокацію, проте характеризується негативними результатами шкірних прик-тестів (ШПТ) і специфічних IgE в крові [2]. Сучасні уявлення про ЛАР активно розширюються, зокрема щодо його

INTRODUCTION

Rhinitis is one of the most common pathologies in childhood and adolescence and significantly affects the quality of life of children and their families. Depending on the etiology, rhinitis is classified as allergic rhinitis (AR), infectious rhinitis, and non-allergic, non-infectious rhinitis. In many cases, rhinitis has a combined etiology; therefore, the so-called «dual» or «mixed» rhinitis is also distinguished, which combines, for example, allergic and infectious rhinitis or allergic and non-allergic rhinitis [1].

A distinct nosological entity is local allergic rhinitis (LAR), which according to the clinical history suggests an allergic origin and demonstrates a positive response to nasal allergen provocation, but is characterized by negative skin prick tests (SPT) and negative specific IgE in the blood [2]. Current understanding of LAR is actively expanding, particularly regarding its immunopathogenetic

імунопатогенетичних механізмів і фенотипової гетерогенності. За даними літератури, дебют ЛАР відбувається у дитячому віці приблизно у 36% випадків [3].

В основі риніту незалежно від причинного фактора лежить запалення слизової оболонки носа, однак імунні механізми формування цього процесу є різні. Слизові оболонки є основними воротами для антигенів. Локальне вироблення секреторного імуноглобуліну А (sIgA) становить основний компонент слизового імунітету [4] і має виражену антимікробну дію. sIgA здійснює бактеріальну аглютинацію, нейтралізацію ендотоксинів і вірусів, а також може перешкоджати епітеліальній адгезії та інвазії патогенів, зокрема алергенів [5]. Порушення цілісності слизової під впливом інфекційних патогенів або потенційних алергенів може призвести до активації запалення з переважанням Th1- або Th2-імунної відповіді.

Останнім часом зростає інтерес до ролі мікробіоти як потенційної терапевтичної мішені при різних алергічних захворюваннях, включаючи АР. Вбачається, що порушення мікробіоти, асоційовані із змінами імунної відповіді слизової оболонки носа при ЛАР, можуть допомогти пояснити схильність людини до формування сенсibilізації алергенами та розвитку алергічного запалення [6, 7].

Мета роботи – дослідити особливості мікробіому носоглотки та рівнів секреторного імуноглобуліну класу А у дітей молодшого шкільного віку з підозрою на локальний алергічний риніт.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дизайн дослідження

Дослідження проводилось у 2020–2023 роках на клінічній базі кафедри педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України, у консультативно-діагностичній поліклініці – Національній дитячій спеціалізованій лікарні «Охматдит» (м. Київ), а також у Комунальному некомерційному підприємстві «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області. Дослідження виконано відповідно до принципів сьомого перегляду Гельсінської декларації прав людини (2013), Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та чинного законодавства України. Отримано письмові інформовані згоди від батьків/опікунів усіх дітей, які брали участь у дослідженні.

Критерії включення: діти молодшого шкільного віку (6 – 11 років) з проявами риніту – нежить, закладеність носа, чхання та/або свербіж у носі за умов негативних результатів ШПТ до поширених інгаляційних алергенів.

Критерії виключення: відмова батьків чи дитини брати участь у дослідженні, діти менше 6 років і старше 11 років; наявність у дітей хронічних захворювань у стадії декомпенсації; вроджених вад розвитку внутрішніх органів, що мають клінічну симптоматику (окрім малих аномалій); тяжких інфекційних хвороб; імунодефіцитних станів; специфічних інфекційних, онкогематологічних і психічних захворювань.

Усім пацієнтам проводили комплексне обстеження, яке включало аналіз анамnestичних даних,

mechanisms and phenotypic heterogeneity. According to the literature, the onset of LAR occurs in childhood in approximately 36% of cases [3].

Regardless of the causal factor, inflammation of the nasal mucosa underlies rhinitis; however, the immune mechanisms responsible for the development of this process differ. Mucous membranes serve as the main gateways for antigens. Local production of secretory immunoglobulin A (sIgA) is a major component of mucosal immunity [4] and has pronounced antimicrobial activity. sIgA mediates bacterial agglutination, neutralization of endotoxins and viruses, and may also prevent epithelial adhesion and invasion of pathogens, including allergens [5]. Disruption of mucosal integrity under the influence of infectious pathogens or potential allergens may lead to activation of inflammation with predominance of Th1- or Th2-type immune responses.

Recently, interest has been increasing in the role of the microbiota as a potential therapeutic target in various allergic diseases, including AR. It is believed that disturbances of the microbiota associated with changes in the immune response of the nasal mucosa in LAR may help explain an individual's predisposition to allergen sensitization and the development of allergic inflammation [6, 7].

Objective – was to investigate the characteristics of the nasopharyngeal microbiome and the levels of secretory immunoglobulin A in primary school-aged children with suspected local allergic rhinitis.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Study Design

The study was conducted in 2020–2023 at the clinical base of the Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases, Immunology and Allergology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, at the consultative and diagnostic outpatient clinic of the National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» (Kyiv), and at the Municipal Non-Commercial Enterprise «Irpın Central City Hospital» of the Irpın City Council, Kyiv region. The study was carried out in accordance with the principles of the Seventh Revision of the Declaration of Helsinki (2013), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and current Ukrainian legislation. Written informed consent was obtained from the parents or guardians of all children participating in the study.

Inclusion criteria: primary school-aged children (6–11 years) with symptoms of rhinitis – rhinorrhea, nasal congestion, sneezing, and/or nasal itching – with negative skin prick tests (SPT) to common inhalant allergens.

Exclusion criteria: refusal of parents or the child to participate in the study; children younger than 6 years or older than 11 years; presence of chronic diseases in the stage of decompensation; congenital malformations of internal organs with clinical manifestations (except for minor anomalies); severe infectious diseases; immunodeficiency states; specific infectious, oncohematological, or psychiatric diseases.

All patients underwent a comprehensive examination, which included analysis of anamnestic data, clinical examination, general clinical laboratory tests, allergological examination (SPT), microbiological

клінічний огляд, загальноклінічні лабораторні дослідження, алергологічне обстеження (ШПТ), мікробіологічне дослідження носоглотки та визначення рівнів sIgA у назальному змиві. Збір анамнестичних даних і клінічний огляд здійснювали безпосередньо під час консультативного прийому. Частина інформації отримували ретроспективно шляхом аналізу історій хвороб та амбулаторних карт пацієнтів.

Клінічна оцінка риніту

Клінічну класифікацію риніту на персистуючий або інтермітуючий, а також його тяжкість (легка або середньотяжка) проводили відповідно до оновлених рекомендацій ARIA 2024–2025. Для оцінки тяжкості носових симптомів використовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) 10 мм. Відповідно, риніт класифікували як «легкий» (ВАШ: 0–30 мм), «середній» (ВАШ: 30–70 мм) або «тяжкий» (ВАШ > 70 мм).

Бактеріологічне дослідження та визначення секреторного IgA проводили в медичній лабораторії «Діла» (акредитована Національним агентством з акредитації України на дослідження відповідно до ISO 15189:2022, атестат про акредитацію №30001, чинний до 18.10.2026 р.)

Бактеріологічне дослідження

Для бактеріологічного дослідження матеріал отримували шляхом забору мазка з носоглотки стерильним тампоном із віскози на пластиковому аплікаторі. Забір проводили вранці натще до застосування назальних препаратів. Посіви виконували стандартним методом на відповідні поживні середовища. Ідентифікацію мікроорганізмів здійснювали за морфологією колоній, мікроскопією (забарвлення за Грамом) і біохімічними тестами з використанням VITEK. Кількісну оцінку виконували як напівкількісну («ріст слабкий/помірний/рясний»).

Визначення секреторного IgA

Зразки назального змиву для визначення рівня sIgA отримували у стандартизованих умовах у першій половині дня, до застосування інтраназальних препаратів. Визначення рівня sIgA у назальному змиві проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційного набору відповідно до інструкцій виробника. Концентрацію sIgA виражали у мкг/мл.

Кінцеві точки дослідження

Первинними кінцевими точками дослідження були частота визначення та спектр бактеріальної колонізації носоглотки у дітей молодшого шкільного віку з підозрою на ЛАР, а також рівень sIgA у назальному змиві. До вторинних кінцевих точок віднесено оцінку взаємозв'язку між рівнем sIgA та вираженістю клінічних симптомів риніту за шкалами ВАШ, аналіз асоціацій між домінуючими таксонами мікробіоти або наявністю умовно-патогенних мікроорганізмів і рівнем sIgA, а також вивчення можливого впливу супутніх чинників, зокрема аденоїдної гіпертрофії, частоти гострих респіраторних інфекцій і пасивного тютюнового диму, на досліджувані показники.

examination of the nasopharynx, and determination of sIgA levels in nasal lavage. Anamnestic data collection and clinical examination were performed directly during the outpatient consultation. Some information was obtained retrospectively through the analysis of medical records and outpatient charts.

Clinical Assessment of Rhinitis

Clinical classification of rhinitis as persistent or intermittent, as well as assessment of severity (mild or moderate-to-severe), was performed according to the updated ARIA 2024–2025 recommendations. The severity of nasal symptoms was assessed using a visual analog scale (VAS) of 10 cm. Accordingly, rhinitis was classified as mild (VAS: 0–30 mm), moderate (VAS: 30–70 mm), or severe (VAS > 70 mm).

Bacteriological testing and determination of secretory IgA were performed at the Dila Medical Laboratory (accredited by the National Accreditation Agency of Ukraine according to ISO 15189:2022, accreditation certificate No. 30001 valid until 18.10.2026).

Bacteriological Examination

For bacteriological analysis, samples were obtained by collecting a nasopharyngeal swab using a sterile viscose swab on a plastic applicator. Sampling was performed in the morning on an empty stomach before the use of nasal medications. Cultures were performed using the standard plating method on appropriate nutrient media. Identification of microorganisms was carried out based on colony morphology, microscopy (Gram staining), and biochemical tests using the VITEK system. Quantitative assessment was performed semi-quantitatively («low/moderate/heavy growth»).

Determination of Secretory IgA

Samples of nasal lavage for determination of sIgA levels were collected under standardized conditions in the first half of the day, before the use of intranasal medications. The level of sIgA in nasal lavage was determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with a commercial kit according to the manufacturer's instructions. sIgA concentration was expressed in µg/mL.

Study Endpoints

The primary endpoints of the study were the frequency and spectrum of bacterial colonization of the nasopharynx in primary school-aged children with suspected local allergic rhinitis LAR, as well as the level of sIgA in nasal lavage. Secondary endpoints included assessment of the relationship between sIgA levels and the severity of clinical rhinitis symptoms according to VAS, analysis of associations between dominant microbiota taxa or the presence of opportunistic microorganisms and sIgA levels, as well as evaluation of the possible influence of accompanying factors such as adenoid hypertrophy, frequency of acute respiratory infections, and passive tobacco smoke exposure on the studied indicators.

Статистичний аналіз

Результати дослідження подавалися як середнє арифметичне (M) $\pm$ стандартне відхилення (SD). У разі ненормального розподілу результатів дані подавалися як медіана (Me) і 1-й (Q25) і 3-й (Q75) квартилі – Me (Q25; Q75). При нормальному розподілі даних для визначення достовірності статистичних показників використовували t-критерій Стюдента, водночас, за відсутності нормального розподілу – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні. Відмінності при $p < 0,05$ (95,5%) вважалися достовірними.

Statistical Analysis

Study results were presented as mean (M) $\pm$ standard deviation (SD). In the case of non-normal data distribution, the results were presented as median (Me) and the 1st (Q25) and 3rd (Q75) quartiles – Me (Q25; Q75). For normally distributed data, the Student's t-test was used to determine statistical significance, while in the absence of normal distribution the Mann-Whitney U test was applied. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ (95.5%).

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було включено 72 дитини молодшого шкільного віку з клінічними проявами АР і негативними результатами ШПК до поширених інгаляційних алергенів. Середній вік пацієнтів становив $8,6 \pm 1,7$ р.; хлопчики становили 54,2% ($n = 39$), дівчатка – 45,8% ($n = 33$) (табл. 1).

RESULTS

A total of 72 primary school-aged children with clinical manifestations of allergic rhinitis (AR) and negative skin prick tests (SPT) to common inhalant allergens were included in the study. The mean age of the patients was 8.6 ± 1.7 years; boys accounted for 54.2% ($n = 39$) and girls for 45.8% ($n = 33$) (Table 1).

Таблиця 1. Характеристики дітей з підозрою на локальний алергічний риніт
Table 1. Characteristics of children with suspected local allergic rhinitis

Показники / Variables	Пацієнти / Patients ($n=72$)
Вік, роки / Age, year	$8,6 \pm 1,7$
Чоловіча стать / Men, n (%)	39 (54,2%)
Сімейний анамнез atopії / Atopy family history n (%)	54 (75,0%)
Жителі / Residence, n (%)	
міст / Town	59 (81,9%)
сіл / Village	13 (18,1%)
Тютюнопаління батьків / Parental smoking, n (%)	31 (43,1%)
Контакт з домашніми тваринами / Contact with pets, n (%)	47 (65,3%)
Прояви atopії після народження / Manifestations of atopy after birth	
атопічний дерматит / atopic dermatitis	4 (5,56%)
пелюшковий дерматит / diaper dermatitis	3 (4,17%)
харчова гіперчутливість / food hypersensitivity	9 (12,5%)

Детальний аналіз анамнестичних даних показав, що ускладнений за atopією сімейний анамнез мали 54 (75,0%) дитини, і в основному з боку матері. Прояви atopії після народження мали 16 (22,2%) дітей у вигляді atopічного дерматиту (АД) (4), пелюшкового дерматиту (3), харчової гіперчутливості (9). Необхідно відзначити, що більшість дітей – 59 (81,9%) мешканці міст. Тютюнопаління з боку одного чи двох батьків відзначено у 31 (43,1%) випадку, з народження контактують з домашніми тваринами – 47 (65,3%) дітей.

За клінічною класифікацією АР відповідно до рекомендацій ARIA інтермітуючий перебіг риніту встановлено у 31 (43,1%) дитини, персистуючий – у 41 (56,9%).

За результатами ВАШ визначено, що у 43 (59,7%) дітей прояви АР класифікували як легкого ступеня (ВАШ: $17,7 \pm 6,65$ мм), у 28 (38,4%) – середнього ступеня (ВАШ: $46,1 \pm 10,1$ мм), у двох (2,6%) – тяжкого ступеня (ВАШ: $72,0 \pm 1,00$ мм), з них у 9 дітей додатково діагностований аденоїдит 1-2 ступеня (заключення отоларинголога) (рис. 1).

Маніфестація клінічної симптоматики почалась у віці $4,11 \pm 0,93$ р., у більшості випадків після гострих респіраторних захворювань (ГРЗ). Загалом часті ГРЗ (більше 8 разів на рік), що супроводжувались обструктивним синдромом, були у 61 (84,7%)

A detailed analysis of anamnestic data showed that 54 children (75.0%) had a family history of atopy, predominantly on the maternal side. Postnatal manifestations of atopy were observed in 16 (22.2%) children, including atopic dermatitis (AD) (4 cases), diaper dermatitis (3 cases), and food hypersensitivity (9 cases). It should also be noted that the majority of children – 59 (81.9%) – were urban residents. Parental smoking (by one or both parents) was reported in 31 (43.1%) cases, and 47 (65.3%) children had been in contact with household pets since birth.

According to the clinical classification of AR based on ARIA recommendations, an intermittent course of rhinitis was diagnosed in 31 (43.1%) children, while a persistent course was observed in 41 (56.9%).

According to the VAS assessment, 43 children (59.7%) had mild AR (VAS: 17.7 ± 6.65 mm), 28 (38.4%) had moderate AR (VAS: 46.1 ± 10.1 mm), and 2 (2.6%) had severe AR (VAS: 72.0 ± 1.00 mm). Among them, 9 children were additionally diagnosed with grade 1–2 adenoiditis (otolaryngologist's conclusion) (Fig. 1).

The onset of clinical symptoms occurred at the age of 4.11 ± 0.93 years, in most cases following acute respiratory infections (ARIs). Overall, frequent ARIs (more than 8 episodes per year) accompanied by obstructive

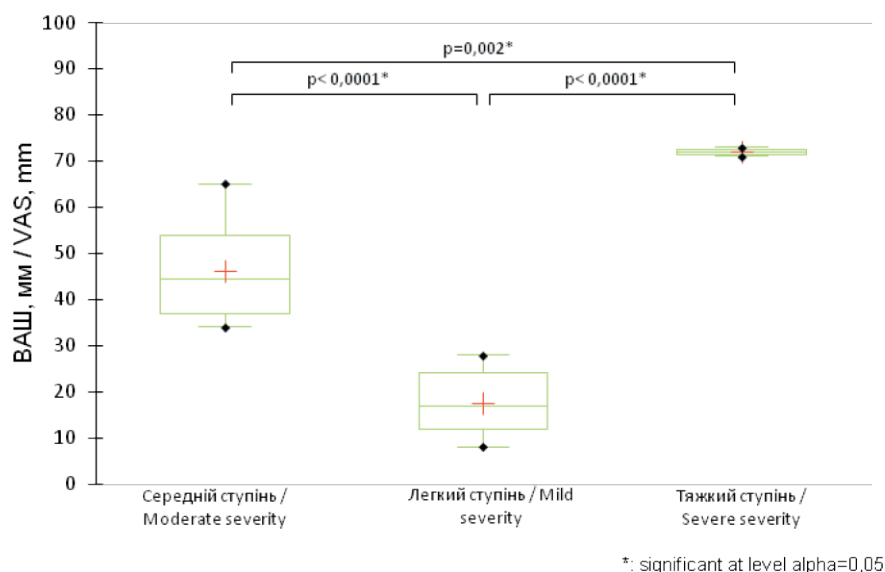


Рис. 1. Розподіл дітей за ступенем тяжкості алергічного риніту відповідно до ВАШ, мм
Fig. 1. Distribution of children according to the severity of allergic rhinitis based on the Visual Analog Scale (VAS), mm

дитини. Звертаємо увагу й на те, що в 12 (16,6%) дітей з підозрою на ЛАР вже був виставлений діагноз бронхіальної астми (БА) легкого ступеня і ці діти отримували базисну терапію (GINA 2025).

Бактеріологічне дослідження мазків із носоглотки виявило наявність мікробної колонізації у 65 (90,3%) обстежених дітей. У 48 (66,7%) випадках реєстрували монофлору, тоді як у 17 (23,6%) дітей виявляли асоціації двох і більше мікроорганізмів.

Найчастіше виявляли представників роду *Staphylococcus*, зокрема *Staphylococcus aureus* – у 29 (40,3%) дітей і коагулазонегативні стафілококи – у 21 (29,2%). *Streptococcus spp.* висівали у 18 (25,0%) випадках, *Moraxella catarrhalis* – у 22 (30,5%), *Haemophilus influenzae* – в 11 (15,3%) дітей. Представники родини *Enterobacteriaceae* виявлялися рідше – у 6 (8,3%) обстежених осіб і переважно у складі мікробних асоціацій (рис. 2).

syndromewere observed in 61 (84.7%) children. It is also noteworthy that 12 children (16.6%) with suspected LAR had already been diagnosed with mild bronchial asthma (BA) and were receiving maintenance therapy according to GINA 2025.

Bacteriological examination of nasopharyngeal swabs revealed microbial colonization in 65 (90.3%) of the examined children. Monoflora was detected in 48 (66.7%) cases, whereas associations of two or more microorganisms were found in 17 (23.6%) children.

The most frequently detected microorganisms were representatives of the genus *Staphylococcus*, particularly *Staphylococcus aureus* in 29 (40.3%) children and coagulase-negative staphylococci in 21 (29.2%). *Streptococcus spp.* were isolated in 18 (25.0%) cases, *Moraxella catarrhalis* in 22 (30.5%), and *Haemophilus influenzae* in 11 (15.3%) children. Members of the *Enterobacteriaceae* family were detected less frequently – 6 (8.3%) children, mainly as part of microbial associations (Fig. 2).

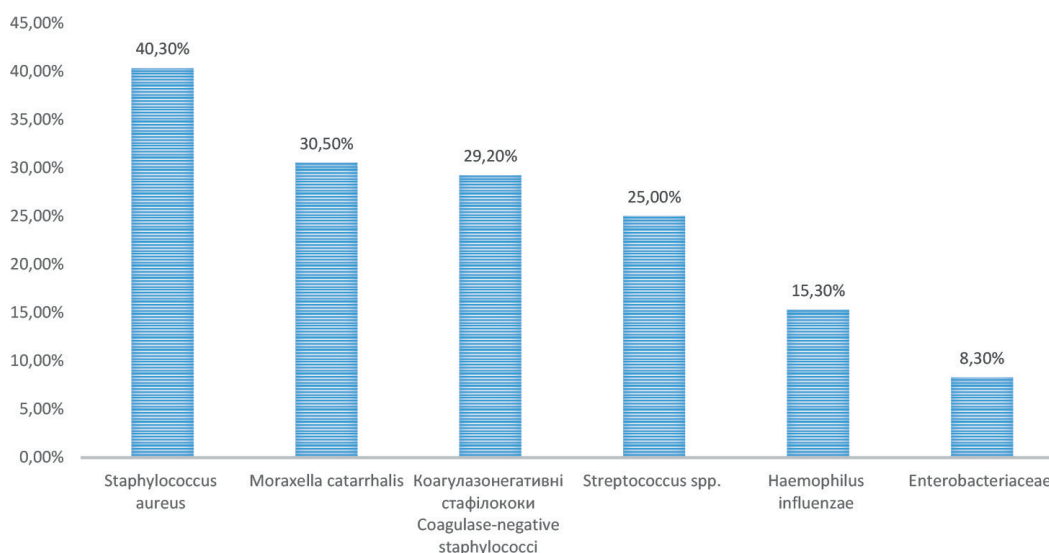


Рис. 2. Результати бактеріологічного дослідження носоглотки у дітей з підозрою на локальний алергічний риніт
Fig. 2. Results of bacteriological examination of the nasopharynx in children with suspected local allergic rhinitis

Напівкількісна оцінка бактеріального росту показала, що у дітей із персистуючим перебігом риніту достовірно частіше виявлявся помірний або рясний ріст умовно-патогенних мікроорганізмів порівняно з дітьми з інтермітуючим ринітом. Зокрема, помірний або рясний ріст *Staphylococcus aureus* реєстрували у 53,7% дітей (22 з 41) з персистуючим АР проти 22,6% (7 з 31) дітей з інтермітуючим перебігом ($p = 0,018$), тоді як для *Moraxella catarrhalis* відповідні показники становили 41,5% (17 з 41) та 16,1% (5 з 31) відповідно ($p = 0,034$).

Аналіз рівнів sIgA у назальному змиві показав, що середнє його значення у групі дітей з підозрою на ЛАР, становило $38,6 \pm 14,9$ мкг/мл. У 44 (61,1%) дітей рівні sIgA були зниженими відносно вікових референтних значень, тоді як у 28 (38,9%) – знаходилися в межах норми.

Діти з персистуючим перебігом риніту мали достовірно нижчі рівні sIgA порівняно з дітьми з інтермітуючим ринітом ($34,2 \pm 12,7$ мкг/мл проти $44,1 \pm 15,3$ мкг/мл; $p = 0,012$) (рис. 3).

The semi-quantitative assessment of bacterial growth showed that children with a persistent course of rhinitis had moderate or heavy growth of opportunistic microorganisms significantly more often than children with intermittent rhinitis. In particular, moderate or heavy growth of *Staphylococcus aureus* was observed in 53.7% of children (22 of 41) with persistent AR compared with 22.6% (7 of 31) of children with an intermittent course ($p = 0.018$). For *Moraxella catarrhalis*, the corresponding values were 41.5% (17 of 41) and 16.1% (5 of 31), respectively ($p = 0.034$).

Analysis of sIgA levels in nasal lavage showed that the mean value in the group of children with suspected LAR was 38.6 ± 14.9 $\mu\text{g/mL}$. In 44 children (61.1%), sIgA levels were reduced relative to age-specific reference values, while in 28 (38.9%) they remained within the normal range.

Children with a persistent course of rhinitis had significantly lower sIgA levels compared with children with intermittent rhinitis (34.2 ± 12.7 $\mu\text{g/mL}$ vs 44.1 ± 15.3 $\mu\text{g/mL}$; $p = 0.012$) (Fig. 3).

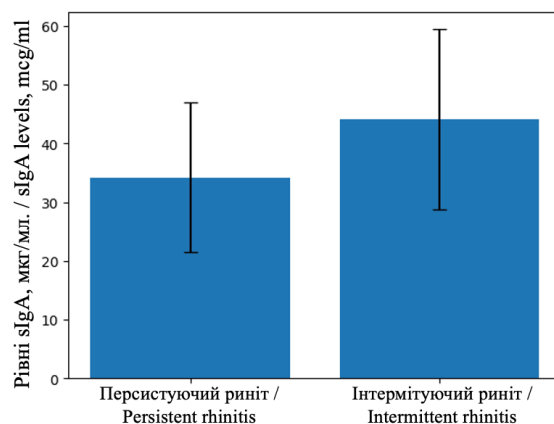


Рис. 3. Рівні sIgA у дітей залежно від перебігу риніту
Fig. 3. sIgA levels in children depending on the course of rhinitis

Аналогічна тенденція спостерігалася при аналізі залежно від тяжкості симптомів: у дітей із середньотяжким перебігом риніту рівень sIgA був нижчим, ніж у дітей з легким перебігом ($32,9 \pm 11,8$ мкг/мл проти $47,6 \pm 13,9$ мкг/мл; $p = 0,014$) (рис. 4).

A similar trend was observed when analyzing data according to symptom severity: children with moderate-to-severe rhinitis had lower sIgA levels than those with mild disease (32.9 ± 11.8 $\mu\text{g/mL}$ vs 47.6 ± 13.9 $\mu\text{g/mL}$; $p = 0.014$) (Fig. 4).

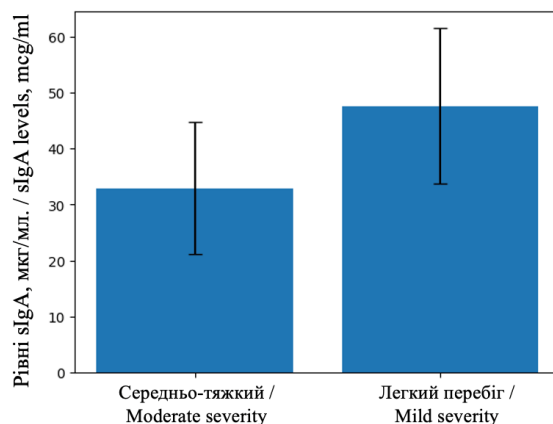


Рис. 4. Рівні sIgA у дітей залежно від тяжкості симптомів риніту
Fig. 4. sIgA levels in children according to the severity of rhinitis symptoms

Встановлено, що наявність *Staphylococcus aureus* у носоглотці асоціювалася зі значно нижчими рівнями sIgA у назальному змиві ($31,4 \pm 10,6$ мкг/мл) порівняно з дітьми без колонізації *S. aureus* ($44,8 \pm 14,2$ мкг/мл; $p = 0,001$). Більше того, у дітей з мікробними асоціаціями рівень sIgA був достовірно нижчим, ніж у дітей з монофлорою ($29,7 \pm 9,8$ мкг/мл проти $41,9 \pm 13,6$ мкг/мл; $p = 0,018$). Водночас домінування *Moraxella catarrhalis* або *Haemophilus influenzae* також супроводжувалося тенденцією до зниження sIgA, однак ці відмінності не досягали статистичної значущості.

The presence of *Staphylococcus aureus* in the nasopharynx was associated with significantly lower sIgA levels in nasal lavage (31.4 ± 10.6 µg/mL) compared with children without *S. aureus* colonization (44.8 ± 14.2 µg/mL; $p = 0.001$). Moreover, children with microbial associations had significantly lower sIgA levels than those with monoflora (29.7 ± 9.8 µg/mL vs 41.9 ± 13.6 µg/mL; $p = 0.018$).

At the same time, dominance of *Moraxella catarrhalis* or *Haemophilus influenzae* was also associated with a trend toward lower sIgA levels, although these differences did not reach statistical significance.

ОБГОВОРЕННЯ

Локальний алергічний риніт – це незалежний фенотип захворювання. Однією з гіпотез щодо формування даної нозології є зв'язок із станом мукозального імунітету носоглотки (англ. Nasal-Associated Lymphoid Tissue, NALT) [2].

Слизові оболонки носової порожнини є одними з основних воріт для потрапляння інфекційних та алергічних антигенів в організм людини. Локальне вироблення sIgA плазматичними клітинами є основним компонентом мукозального імунітету [8]. Більшість досліджень повідомляють про зв'язок sIgA з індукцією імунної толерантності при алергіях, опосередкованих IgE [9, 10].

За даними Fabien X. та співавт., високий рівень sIgA у слині був пов'язаний з меншим розвитком алергічних симптомів у сенситизованих дітей [11].

У турецькому дослідженні обстежували 55 дітей з персистуючим АР. Рівень sIgA в носовій рідині був значно знижений у дітей з АР незалежно від лікування інтраназальними кортикостероїдами та негативно корелював зі шкалою симптоматичних проявів TSS (англ. Total symptom scores) [12].

Свого часу в японському дослідженні також визначено значно нижчі рівні sIgA у слині дорослих пацієнтів і підлітків із цілорічним і сезонним АР порівняно зі здоровими особами. Виявлена негативна кореляція між рівнями sIgA у слині та клінічною поширеністю АР [13].

Хоча досліджень sIgA у дітей з ЛАР нам не зустрічалося, однак наше дослідження показало, що у більшій частині (61,1%) дітей з підозрою на ЛАР рівні sIgA були зниженими відносно вікових референтних значень. Більше того, sIgA були нижчими залежно від тяжкості симптомів риніту і персистенції проявів хвороби, що підтверджувало дані наукової літератури стосовно АР.

Останніми роками швидко зростає кількість досліджень у вивченні ролі мікрібіому для здоров'я людини та патогенезі алергічних хвороб (АХ). Однак, переважна більшість робіт стосувалася мікрібіоти шлунково-кишкового каналу (ШКК) і нижніх дихальних шляхів. Зокрема Sandin A. у шведському дослідженні показав, що мікробне навантаження у ШКК на ранньому етапі життя може впливати на розвиток алергії. Функціональна оцінка кишкової флори продемонструвала відмінності між дітьми з АХ і дітьми без них, причому як в однорічному віці, так і в чотири роки [14].

Окрім цього вивчалися асоціативні зв'язки рівнів sIgA з бактеріальним навантаженням і різноманітністю мікроорганізмів. Morawska I. та співавт.

DISCUSSION

Local allergic rhinitis is considered an independent phenotype of the disease. One of the hypotheses regarding the development of this nosological entity involves its association with the state of nasopharyngeal mucosal immunity, specifically the Nasal-Associated Lymphoid Tissue (NALT) [2].

The mucous membranes of the nasal cavity are among the main gateways for infectious and allergic antigens entering the human body. Local production of secretory immunoglobulin A (sIgA) by plasma cells is the main component of mucosal immunity [8]. Most studies report an association between sIgA and the induction of immune tolerance in IgE-mediated allergies [9, 10].

According to Fabien X. et al., high levels of salivary sIgA were associated with a lower incidence of allergic symptoms in sensitized children [11].

In a Turkish study involving 55 children with persistent allergic rhinitis (AR), the level of sIgA in nasal fluid was significantly reduced in children with AR regardless of treatment with intranasal corticosteroids and negatively correlated with the Total Symptom Score (TSS) scale [12].

Similarly, a Japanese study demonstrated significantly lower levels of salivary sIgA in adult patients and adolescents with perennial and seasonal AR compared with healthy individuals. A negative correlation between salivary sIgA levels and the clinical prevalence of AR was identified [13].

Although studies investigating sIgA in children with LAR are scarce, our research showed that in more than half (61.1%) of children with suspected LAR, sIgA levels were reduced relative to age-specific reference values. Moreover, sIgA levels were lower depending on the severity of rhinitis symptoms and persistence of the disease, which is consistent with findings reported in the literature on AR.

In recent years, research on the role of the microbiome in human health and in the pathogenesis of allergic diseases (AD) has rapidly expanded. However, most studies have focused on the gastrointestinal tract (GIT) microbiota and the lower respiratory tract. For instance, Sandin A. in a Swedish study showed that microbial exposure in the GIT during early life may influence the development of allergy. Functional assessment of intestinal flora demonstrated differences between children with allergic diseases and those without them both at one year and four years of age [14].

In addition, associations between sIgA levels, bacterial load, and microbial diversity have been

продemonстрували, що діти з алергією мали не лише низький рівень sIgA у слині, але й менш диференційоване бактеріальне мікросередовище. У пацієнтів з дефіцитом секреторного sIgA склад кишкової мікробіоти був змінений порівняно зі здоровими пацієнтами [15]. Хоча прямий вплив кишкової sIgA на алергічну реакцію залишається незрозумілим, автори припускають, що модуляція продукції sIgA шляхом впливу на мікробіоту, наприклад, пребіотиками, може зменшувати алергію.

Поряд з цим, лише невелика кількість досліджень проведена щодо мікробіому верхніх дихальних шляхів, зокрема назального вмісту і АХ. Характеристики мікробіому носового слизу можуть безпосередньо впливати на механізми початкових алергічних реакцій в епітелії носа, оскільки інгаляційні алергени спочатку стикаються з імунною системою господаря саме в слизовій оболонці носа.

Ми припустити, що формування ЛАР також може залежати від змін видового чи кількісного складу мікробіоти носоглотки. У посівах дітей з підозрою на ЛАР найчастіше було виявлено представників роду *Staphylococcus*: у 40,3% випадків *Staphylococcus aureus* і в 29,2% – коагулазонегативні стафілококи; *Streptococcus spp.* – у 25,0% випадках, *Moraxella catarrhalis* – у 30,5% і *Haemophilus influenzae* – в 15,3% дітей. Представники родини *Enterobacteriaceae* виявлялися рідше – у 8,3% дітей переважно у складі мікробних асоціацій. Ми порівняли отримані дані з результатами інших досліджень. Так, Bogaert D. та співавт. у своїх ранніх роботах виявили, що у немовлят мікробіом носоглотки якісно представлений шістьма поширеними родами: *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella* (ці три роди поширені при гострих респіраторних інфекціях), *Staphylococcus*, *Alloicoccus* і *Corynebacterium* (частіше зустрічаються у зразках здорових дітей) [16].

Проте склад мікробних спільнот з часом є динамічним. У роботах Wos-Oxley M.L. та співавт. (2016), Marazzato M. і співавт. (2020) проведено секвенування 16S-рДНК показало значну різницю в мікроорганізмах слизової носа залежно від таксономічних рівнів. Так, на рівні типу (*phylum*) назальна мікробіота здорових людей складається переважно з *Actinobacteria*, *Firmicutes* і *Proteobacteria*, а вже на рівні роду (*genus*) найбільш поширеними є *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus* і *Flavobacterium* [17, 18].

Коменсальні бактерії, які колонізують слизові, можуть впливати на цитокін-залежне запалення Th2 типу та схильність до АХ, хоча механізми, що лежать в основі цих спостережень, продовжують вивчати.

У дослідженнях Xiaofei S. та співавт. визначено збільшення назальної мікробіоти на рівні видової рівноваги у дітей з АР порівняно зі здоровими дітьми.

Більше того, видова рівновага була значно підвищена в групі із середньотяжким перебігом порівняно з дітьми з легким перебігом АР. *Staphylococcus* (представник типу *Firmicutes*) значно домінував у групі з АР, але *Moraxella* (представник типу *Proteobacteria*) переважала у групі контролю. Автори дійшли висновку, що підвищення видової однорідності в назальному мікробіомі, ймовірно, було пов'язане із загостренням симптомів АР [19].

studied. Morawska I. et al. demonstrated that children with allergies had not only lower salivary sIgA levels but also a less differentiated bacterial microenvironment. In patients with secretory sIgA deficiency, the composition of the intestinal microbiota differed from that of healthy individuals [15]. Although the direct influence of intestinal sIgA on allergic reactions remains unclear, the authors suggest that modulation of sIgA production through microbiota-targeted approaches, such as prebiotics, may reduce allergic manifestations.

At the same time, only a limited number of studies have investigated the microbiome of the upper respiratory tract, particularly nasal secretions, in relation to allergic diseases. Characteristics of the nasal mucus microbiome may directly influence the mechanisms of initial allergic reactions in the nasal epithelium, since inhaled allergens first interact with the host immune system at the level of the nasal mucosa.

We hypothesized that the development of LAR may also depend on changes in the species composition or quantitative profile of the nasopharyngeal microbiota. In cultures obtained from children with suspected LAR, the most frequently detected microorganisms were representatives of the genus *Staphylococcus*: *Staphylococcus aureus* in 40.3% of cases and coagulase-negative staphylococci in 29.2%; *Streptococcus spp.* in 25.0% of cases, *Moraxella catarrhalis* in 30.5%, and *Haemophilus influenzae* in 15.3% of children. Members of the *Enterobacteriaceae* family were detected less frequently (8.3% of children), mainly as part of microbial associations.

We compared these findings with results from other studies. Bogaert D. et al. reported that in infants the nasopharyngeal microbiome is mainly represented by six common genera: *Haemophilus*, *Streptococcus*, *Moraxella* (these three genera are commonly associated with acute respiratory infections), as well as *Staphylococcus*, *Alloicoccus*, and *Corynebacterium*, which are more frequently detected in samples from healthy children [16].

However, the composition of microbial communities is dynamic over time. Studies by Wos-Oxley M.L. (2016) and Marazzato M. et al. (2020) using 16S rDNA sequencing demonstrated significant differences in nasal mucosal microorganisms depending on the taxonomic level. At the *phylum* level, the nasal microbiota of healthy individuals mainly consists of *Actinobacteria*, *Firmicutes*, and *Proteobacteria*, while at the genus level, the most common taxa include *Moraxella*, *Haemophilus*, *Streptococcus*, and *Flavobacterium* [17, 18].

Commensal bacteria colonizing mucosal surfaces may influence Th2 cytokine-dependent inflammation and susceptibility to allergic diseases, although the mechanisms underlying these observations are still under investigation.

Studies by Xiaofei S. et al. demonstrated an increase in nasal microbiota diversity in children with AR compared with healthy children. Moreover, microbial diversity was significantly higher in the group with moderate-to-severe AR compared with children with mild disease. *Staphylococcus* (a representative of the phylum *Firmicutes*) was significantly dominant in the AR group, whereas *Moraxella* (a representative of *Proteobacteria*) prevailed in the control group. The authors concluded that

Jeon Y.J. та співавт. (2020) виявили, що колонізація видами *Staphylococcus* (*S. aureus* і *S. epidermidis*) є домінуючою у слизовій оболонці носа при алергічному запаленні, а назальний коменсальний *S. aureus* від суб'єктів з АР опосередковує протиалергічні ефекти шляхом модуляції IL-33-залежного запалення Th2 типу. У контексті цих результатів алергічні симптоми та рівні Th2-цитокінів були значно знижені після інтраназальної інокуляції *S. aureus* in vivo мишам з АР [20].

Дещо згодом (2023) ці ж автори показали також, що інокуляція *S. epidermidis* з нормальних клітин носового епітелію людини зменшувала транскрипцію та експресію IL-33 та GATA3 у клітинах слизової носа мишей з АР. Відтак, людський назальний коменсал *S. epidermidis* подібно зменшував алергічне запалення, пригнічуючи вироблення IL-33 в епітелії носа [20].

Цікаво, що в експериментальних роботах групи F. Lan (2016) у верхніх дихальних шляхах було навпаки доведено, що стафілококовий ентеротоксин В (англ. *staphylococcal enterotoxin B*, SEB) індукував значне вивільнення Th2-асоційованих цитокінів, включаючи IL-4, IL-5 та IL-13, а також посилював еозинофільне запалення в тканинах носа людини. Навіть без впливу ентеротоксину, вплив лише *S. aureus* на тканини носової порожнини призводив до експресії IL-5 через продукцію TLSP та IL-33.

Як бачимо, результати і припущення авторів є дискусійними. Наші результати, виявлені у дітей з підозрою на ЛАР демонструють асоціацію відповідних клінічних проявів з помірним або рясним ростом *Staphylococcus aureus* (53,7% дітей). Більше того, наявність даної мікрофлори визначена на тлі нижчих рівнів IgA, особливо *S. aureus* ($p = 0,001$). Можна припустити, що «працює» стафілококовий ентеротоксин В – SEB. Особливо у контексті того, що за анамнестичними даними 21,9% з групи дослідження мали шкірні прояви atopії після народження. А на сьогодні доведено зв'язок між тяжкістю уражень шкіри та сенсibiliзацією до SEB у дітей і дорослих пацієнтів з АД [21].

Звичайно, це є наші припущення і остаточні висновки потребують подальших досліджень. Проте, вже на підставі отриманих результатів можна зробити попередній висновок, що виявлені знижені рівні IgA на тлі мікробних асоціацій *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів і *Moraxella catarrhalis* можуть відігравати важливу роль в ініціації алергічних запальних процесів локально при контакті з алергенами з подальшим формуванням ЛАР.

ВИСНОВКИ

У 53,7% дітей з підозрою на ЛАР і відповідними клінічними проявами алергії виявлено помірний або рясний ріст *Staphylococcus aureus*.

У назальних змивах дітей з підозрою на ЛАР виявлено знижені рівні IgA. Достовірно нижчі рівні IgA були у дітей з персистуючим перебігом риніту порівняно з дітьми з інтермітуючим ринітом ($p = 0,012$).

increased microbial uniformity in the nasal microbiome was likely associated with exacerbation of AR symptoms [19].

Jeon Y.J. et al. (2020) found that colonization by *Staphylococcus* species (*S. aureus* and *S. epidermidis*) predominates in the nasal mucosa during allergic inflammation. Interestingly, nasal commensal *S. aureus* isolated from subjects with AR mediated anti-allergic effects by modulating IL-33-dependent Th2 inflammation. In line with these findings, allergic symptoms and Th2 cytokine levels were significantly reduced after intranasal inoculation of *S. aureus* in vivo in mice with AR [20]. Later (2023), the same authors also demonstrated that inoculation with *S. epidermidis* derived from normal human nasal epithelial cells reduced the transcription and expression of IL-33 and GATA3 in nasal mucosal cells of mice with AR. Thus, the human nasal commensal *S. epidermidis* similarly reduced allergic inflammation by suppressing IL-33 production in the nasal epithelium [20].

Interestingly, experimental studies by F. Lan et al. (2016) demonstrated the opposite effect in the upper respiratory tract: *staphylococcal enterotoxin B* (SEB) induced significant release of Th2-associated cytokines, including IL-4, IL-5, and IL-13, and enhanced eosinophilic inflammation in human nasal tissues. Even without exposure to enterotoxin, *S. aureus* alone induced IL-5 expression in nasal tissues through production of TSLP and IL-33.

Thus, the available findings and interpretations remain controversial. Our results in children with suspected LAR demonstrated an association between clinical manifestations and moderate or heavy growth of *Staphylococcus aureus* (53.7% of children). Moreover, the presence of this microbiota was detected in the context of lower IgA levels, particularly with *S. aureus* colonization ($p = 0.001$). It may be assumed that staphylococcal enterotoxin B (SEB) could play a role in this process. This assumption is particularly relevant considering that 21.9% of children in the study group had a history of atopic skin manifestations after birth. Currently, a relationship has been demonstrated between severity of skin lesions and sensitization to SEB in children and adults with atopic dermatitis (AD) [21].

Of course, these remain hypotheses, and definitive conclusions require further research. Nevertheless, based on the obtained results, it can be preliminarily concluded that reduced levels of IgA in the presence of microbial associations of *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, and *Moraxella catarrhalis* may play an important role in initiating local allergic inflammatory processes upon contact with allergens, with subsequent development of local allergic rhinitis.

CONCLUSIONS

Moderate or heavy growth of *Staphylococcus aureus* was detected in 53.7% of children with suspected LAR and corresponding clinical manifestations of allergy.

Reduced levels of IgA were identified in the nasal lavage of children with suspected LAR. Significantly lower IgA levels were observed in children with a persistent course of rhinitis compared with those with intermittent rhinitis ($p = 0.012$).

Виявлені знижені рівні sIgA на тлі мікробних асоціацій *S. aureus*, коагулазонегативних стафілококів і *Moraxella catarrhalis* можуть відігравати важливу роль в ініціації алергічних запальних процесів локально при контакті з алергенами з подальшим формуванням ЛАР.

The identified reduced sIgA levels in the presence of microbial associations of *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, and *Moraxella catarrhalis* may play an important role in the initiation of local allergic inflammatory processes upon contact with allergens, with subsequent development of local allergic rhinitis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Liva A.G., Karatzanis A.D., Prokopakis A. Review of rhinitis: classification, types, pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, №14. P. 3183. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10143183>
- Testera-Montes A., Salas M., Palomares F., Ariza A., Torres M.J., Rondón C., Eguliz-Gracia I. Local respiratory allergy: from rhinitis phenotype to disease spectrum. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 691964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691964>
- Campo P., Canonica G.W. Local allergic rhinitis. *JACI in Practice*. 2024. Vol. 12, №6. P. 1430–1433. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.021>
- Shamji M.H., Valenta R., Jardetzky T., Verhasselt V., Durham S.R., Würtzen P.A., van Neerven R.J.J. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021. Vol. 76. P. 3627–3641. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14908>
- Sterlin D., Gorochov G. When therapeutic IgA antibodies might come of age. *Pharmacology*. 2021. Vol. 106. P. 9–19. DOI: <https://doi.org/10.1159/000510251>
- Dimitri-Pinheiro S., Soares R., Barata P. The microbiome of the nose–friend or foe? *Allergy & Rhinology*. 2020. Vol. 11. P. 2152656720911605. DOI: <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>
- Tai J., Soo Han M., Kwak J., Hoon Kim T. Association between microbiota and nasal mucosal diseases in terms of immunity. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 9. P. 4744. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22094744>
- Huus K.E., Petersen C., Finlay B.B. Diversity and dynamism of IgA-microbiota interactions. *Nature Reviews Immunology*. 2021. Vol. 21. P. 514–525. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00506-1>
- Kukkonen K., Kuitunen M., Haahtela T., Korpela R., Poussa T., Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010. Vol. 21. P. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>
- Tan T.J., Delgado-Dolset M.I., Escribese M.M., Barber D., Layhadi J.A., Shamji M.H. Biomarkers of AIT: models of prediction of efficacy. *Allergology Select*. 2022. Vol. 6. P. 267–275. DOI: <https://doi.org/10.5414/ALX02333E>
- Lü F.X., Esch R.E. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *Journal of Immunological Methods*. 2010. Vol. 356, № 1–2. P. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.03.004>
- Dilek F., Ozkaya E., Gultepe B., Yazici M., Iraz M. Nasal fluid secretory immunoglobulin A levels in children with allergic rhinitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016. Vol. 83. P. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.018>
- Yamamoto T., Enomoto T., Shimada H., Kotani A., Tajima K., Wasaki K., Yamaguchi H. Association of low salivary secretory immunoglobulin A levels with symptomatic allergic rhinitis in adolescents and adults. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2023. Vol. 7, № 11. P. 118–124. DOI: <https://doi.org/10.31080/ASMS.2023.07.1703>
- Sandin A. Development of allergy, salivary IgA antibodies and gut microbiota in a Swedish birth cohort. *Umeå University Medical Dissertations*. 2008. URL: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:141595/FULLTEXT01.pdf>
- Morawska I., Kurkowska S., Bębnowska D., Hryniewicz R., Becht R., Michalski A., et al. The epidemiology and clinical presentations of atopic diseases in selective IgA deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, № 17. P. 3809. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173809>
- Bogaert D., Keijsers B., Huse S., Rossen J., Veenhoven R., van Gils E., et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6, № 2. P. e17035. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017035>
- Wos-Oxley M.L., Chaves-Moreno D., Jáuregui R., Oxley A.P.A., Kaspar U., Plumeier I., et al. Exploring the bacterial assemblages along the human nasal passage. *Environmental Microbiology*. 2016. Vol. 18, № 7. P. 2259–2271. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13378>
- Marazzato M., Zicari A.M., Aleandri M., Conte A.L., Longhi C., Vitanza L., et al. 16S metagenomics reveals dysbiosis of nasal core microbiota in children with chronic nasal inflammation: role of adenoid hypertrophy and allergic rhinitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020. Vol. 10. P. 458. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00458>
- Xiaofei S., Zhipan T., Qi L., Yu Z. Analysis of nasal flora composition in children with perennial allergic rhinitis.

REFERENCES

- Liva AG, Karatzanis AD, Prokopakis A. Review of rhinitis: classification, types, pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(14):3183. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10143183>
- Testera-Montes A, Salas M, Palomares F, Ariza A, Torres MJ, Rondón C, et al. Local respiratory allergy: from rhinitis phenotype to disease spectrum. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:691964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691964>
- Campo P, Canonica GW. Local allergic rhinitis. *JACI in Practice*. 2024;12(6):1430–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.021>
- Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, et al. The role of allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy*. 2021;76:3627–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14908>
- Sterlin D, Gorochov G. When therapeutic IgA antibodies might come of age. *Pharmacology*. 2021;106:9–19. DOI: <https://doi.org/10.1159/000510251>
- Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The microbiome of the nose–friend or foe? *Allergy & Rhinology*. 2020;11:2152656720911605. DOI: <https://doi.org/10.1177/2152656720911605>
- Tai J, Soo Han M, Kwak J, Hoon Kim T. 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>
- Huus KE, Petersen C, Finlay BB. Diversity and dynamism of IgA-microbiota interactions. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21:514–25. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00506-1>
- Kukkonen K, Kuitunen M, Haahtela T, Korpela R, Poussa T, Savilahti E. High intestinal IgA associates with reduced risk of IgE-associated allergic diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2010;21:67–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00907.x>
- Tan TJ, Delgado-Dolset MI, Escribese MM, Barber D, Layhadi JA, Shamji MH. Biomarkers of AIT: models of prediction of efficacy. *Allergology Select*. 2022;6:267–75. DOI: <https://doi.org/10.5414/ALX02333E>
- Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. *Journal of Immunological Methods*. 2010;356(1–2):6–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2010.03.004>
- Dilek F, Ozkaya E, Gultepe B, Yazici M, Iraz M. Nasal fluid secretory immunoglobulin A levels in children with allergic rhinitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016;83:41–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.018>
- Yamamoto T, Enomoto T, Shimada H, Kotani A, Tajima K, Wasaki K, et al. Association of low salivary secretory immunoglobulin A levels with symptomatic allergic rhinitis in adolescents and adults. *Acta Scientific Medical Sciences*. 2023;7(11):118–24. DOI: <https://doi.org/10.31080/ASMS.2023.07.1703>
- Sandin A. Development of allergy, salivary IgA antibodies and gut microbiota in a Swedish birth cohort. *Umeå University Medical Dissertations*. URL: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:141595/FULLTEXT01.pdf>
- Morawska I, Kurkowska S, Bębnowska D, Hryniewicz R, Becht R, Michalski A, et al. The epidemiology and clinical presentations of atopic diseases in selective IgA deficiency. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(17):3809. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10173809>
- Bogaert D, Keijsers B, Huse S, Rossen J, Veenhoven R, van Gils E, et al. Variability and diversity of nasopharyngeal microbiota in children: a metagenomic analysis. *PLoS ONE*. 2011;6(2):e17035. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017035>
- Wos-Oxley ML, Chaves-Moreno D, Jáuregui R, Oxley APA, Kaspar U, Plumeier I, et al. Exploring the bacterial assemblages along the human nasal passage. *Environmental Microbiology*. 2016;18(7):2259–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13378>
- Marazzato M, Zicari AM, Aleandri M, Conte AL, Longhi C, Vitanza L, et al. 16S metagenomics reveals dysbiosis of nasal core microbiota in children with chronic nasal inflammation: role of adenoid hypertrophy and allergic rhinitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10:458. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00458>
- Xiaofei S, Zhipan T, Qi L, Yu Z. Analysis of nasal flora composition in children with perennial allergic

- Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2024. Vol. 38, № 2. P. 127–132, 139. DOI: <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2024.02.009>
20. Jeon Y.J., Gil C.H., Won J., Jo A., Kim H.J. Symbiotic microbiome *Staphylococcus aureus* from human nasal mucus modulates IL-33-mediated type 2 immune responses in allergic nasal mucosa. *BMC Microbiology*. 2020. Vol. 20, № 1. P. 301. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01974-6>
21. Breuer K., Wittmann M., Bösch B., Kapp A., Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000. Vol. 55, № 6. P. 551–555. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. На підставі відповідної клінічної симптоматики, анамнестичних даних і негативних специфічних алергологічних досліджень ми можемо лише припустити наявність локального алергічного риніту. Підтвердити діагноз назальними провокаційними пробами в Україні на сьогодні неможливо через відсутність стандартизованих тестів для проведення провокації. Розмір і склад вибірки [72 дитини, середнім віком $8,6 \pm 1,7$ р.; хлопчики $n = 39$, дівчатка $n = 33$] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (*Good Clinical Practice* – GCP).

Перспективи подальших досліджень

У перспективі планується проведення проспективних мультицентрових досліджень із залученням більшої та репрезентативної вибірки дитячого населення, що дозволить підвищити узагальнюваність отриманих результатів. Важливим напрямком є розробка та впровадження стандартизованих методів назальних провокаційних проб для верифікації локального алергічного риніту. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення взаємозв'язку назальної мікробіоти та рівнів sIgE з іншими імунологічними показниками захворювання, а також корекція мікробіоти мукозальними вакцинами.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось із використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України No 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх батьків/опікунів дітей після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі батьки/опікуни підтвердили добровільну участь своїх дітей шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та академічної

- rhinitis. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. 2024;38(2):127–32,9. DOI: <https://doi.org/10.13201/j.issn.2096-7993.2024.02.009>
20. Jeon YJ, Gil CH, Won J, Jo A, Kim HJ. Symbiotic microbiome *Staphylococcus aureus* from human nasal mucus modulates IL-33-mediated type 2 immune responses in allergic nasal mucosa. *BMC Microbiology*. 2020;20(1):301. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01974-6>
21. Breuer K, Wittmann M, Bösch B, Kapp A, Werfel T. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy*. 2000;55(6):551–5. DOI: <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00432.x>

Limitations of the study

The authors of the manuscript acknowledge that the present study has limitations related to its design and implementation. Based on the relevant clinical symptoms, medical history, and negative results of specific allergological testing, the presence of local allergic rhinitis can only be presumed. Confirmation of the diagnosis by means of nasal provocation tests is currently not feasible in Ukraine due to the lack of standardized reagents and protocols for nasal allergen challenge.

The sample size and composition [72 children, mean age 8.6 ± 1.7 years; boys $n = 39$, girls $n = 33$] limit the precision of the estimates and the generalizability of the findings, given the specific characteristics of patient referral pathways and healthcare practices in Ukraine. Therefore, the conclusions are context-dependent and require confirmation in prospective multicenter studies with appropriate sample size calculation, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP) standards.

Prospects for further research

Future research is planned to include prospective multicenter studies with a larger and more representative pediatric population, which will enhance the generalizability of the obtained results. An important direction involves the development and implementation of standardized nasal allergen provocation tests for the verification of local allergic rhinitis. Further studies will focus on investigating the relationships between nasopharyngeal microbiota composition and levels of specific IgE with other immunological markers of the disease, as well as on microbiota modulation through the use of mucosal vaccines.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethics statement

The authors of the manuscript declare that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. The research was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects, the European Council Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, as well as Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. Written informed consent for participation in the study was obtained from all parents or legal guardians after they were provided with clear, comprehensive, and accessible information regarding the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All parents or legal guardians confirmed the voluntary participation of their children by signing the informed consent form. The study protocol was approved by the Commission on Ethics and Academic Integrity

добросесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 1/2024-16 від 01.02.2024 р.).

of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 1/2024-16, dated February 01, 2024).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Use of generative artificial intelligence

The authors of the manuscript hereby declare that no generative artificial intelligence tools or services were used in the research and preparation of this manuscript to perform any tasks listed in the Taxonomy of Generative Artificial Intelligence Delegation of Tasks (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed without the involvement of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів (медичні карти пацієнтів, анамнез-опитувальник, візуальна аналогова шкала), лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript declare that the study is based on the results of their original clinical research, which were systematically collected and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient information (medical records, medical history questionnaires, and visual analogue scales), laboratory results, study protocols, and derived quantitative parameters. All materials are securely stored in the research group archive and may be made available upon reasonable request to the corresponding author, subject to confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримувало фінансування від будь-яких організацій чи установ. Робота виконана в межах державного фінансування наукових досліджень.

Funding information

This study did not receive any funding from organizations or institutions. The study was supported by state funding of scientific research in Ukraine.

Подяка

Автори висловлюють щирі подяку всім лікарям, які брали участь у веденні пацієнтів, включених у дане дослідження. Їхня професійна підтримка та безцінний внесок у процес збору та аналізу даних стали важливою частиною успішного завершення цього дослідження.

Acknowledgments

The authors would like to express their sincere gratitude to all the doctors who participated in the care of the patients included in this study. Their professional support and invaluable contributions to the data collection and analysis process were an essential part of the successful completion of this research.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Лакомська Ніна Павлівна – аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних захворювань, алергології та імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04050;

е-mail: dr.lakomskaya@ukr.net

моб.: +38 (093) 014-38-29

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Шарикадзе Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04050;

е-mail: sharikadzelena@gmail.com

моб.: +38 (044) 205-49-67

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lakomska Nina Pavlivna – Postgraduate student of the Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Allergology and Immunology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

е-mail: dr.lakomskaya@ukr.net

tel.: +38 (093) 014-38-29

Author's contribution: conducting experimental studies, data analysis, and statistical processing.

Sharikadze Olena Viktorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine, 9 Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

е-mail: sharikadzelena@gmail.com

tel.: +38 (044) 205-49-67

Author's contribution: formulation of the research objective, data analysis, and statistical processing.

Зубченко Світлана Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

е-mail: svitlanazu@gmail.com,

моб.: +38 (067) 670-66-43

Внесок автора: пошук даних наукової літератури, аналіз отриманих даних, підготовка висновків дослідження.

Zubchenko Svitlana Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

е-mail: svitlanazu@gmail.com

tel.: +38 (067) 670-66-43

Author's contribution: literature data search, data analysis, and preparation of research conclusions.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 28.11.2025	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 14.01.2026	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 18.02.2026	Опубліковано <i>Published</i> 27.02.2026
--	---	---	--

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03>
УДК: 616.21-002.1:612.017.1



Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу

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

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

Interleukin-33 as an alarmin cytokine and biomarker of inflammatory activity in acute nasal vestibular furunculosis in episodic and recurrent course

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

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital № 30»
of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine;

Ключові слова:

фурункульоз носової порожнини, присінок носа, інтерлейкін-33, запалення, рецидивуючий перебіг, біомаркер.

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., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Фурункульоз присінка носа є гострим гнійно-запальним процесом із ризиком рецидивування, що зумовлюється персистуючою бактеріальною колонізацією та порушенням місцевої імунної регуляції. Інтерлейкін-33 як медіатор ушкодження бар'єрних тканин може відображати інтенсивність системної запальної відповіді навіть за локалізованого ураження.

Мета роботи – оцінити роль інтерлейкіну-33 у патогенезі фурункульозу носової порожнини шляхом порівняння його сироваткових рівнів при епізодичному та рецидивуючому перебігу.

Матеріали та методи. Обстежено 67 осіб: 37 пацієнтів із фурункульозом носової порожнини, 15 пацієнтів із рецидивуючим перебігом і 15 здорових добровольців. Сироватку зберігали при температурі мінус 80 градусів Цельсія. Концентрацію інтерлейкіну-33 визначали методом імуноферментного аналізу.

Результати. У групі фурункульозу середня концентрація інтерлейкіну-33 становила $79,12 \pm 16,4$ пг/мл і перевищувала контроль у 5,3 раза ($14,91 \pm 5,2$ пг/мл; менше 0,001). У групі рецидивуючого перебігу показник досягав $108,77 \pm 21,3$ пг/мл і перевищував контроль у 7,3 раза (менше 0,001). Порівняння між двома клінічними групами виявило тенденцію до вищих значень при рецидивуванні (у 1,4 раза), однак статистично значущої різниці не встановлено (більше 0,05). Кластерний аналіз показав, що при епізодичному перебігу переважали значення 61,0–90,9 пг/мл, тоді як при рецидивуванні не реєструвалися низькі значення 1,0–30,9 пг/мл і зростала частка високих рівнів 91,0–120,9 пг/мл.

Висновки. Сироваткові рівні інтерлейкіну-33 є статистично значуще підвищеними при фурункульозі носової порожнини незалежно від типу перебігу та можуть відображати системну імунну реактивність. Для рецидивуючого перебігу характерний зсув розподілу в бік вищих концентрацій, що обґрунтовує подальші дослідження прогностичної цінності показника.

Для цитування:

Самусенко Д.С., Попов М.М. Інтерлейкін-33 як цитокін-алармін і біомаркер запальної активності гострого фурункульозу присінка носа при епізодичному та рецидивуючому перебігу. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 34. № 1(58). С. 37-49. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03>

Keywords:

nasal cavity furunculosis, nasal vestibule, interleukin-33, inflammation, recurrent course, biomarker.

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., 2026

ABSTRACT

Background. Nasal vestibular furunculosis is an acute purulent-inflammatory condition with a risk of recurrence, driven by persistent bacterial colonization and impaired local immune regulation. Interleukin-33, as a mediator of barrier tissue injury, may reflect the intensity of the systemic inflammatory response even in cases of localized lesions.

Purpose – to evaluate the role of interleukin-33 in the pathogenesis of nasal cavity furunculosis by comparing its serum levels in episodic and recurrent courses.

Materials and Methods. A total of 67 individuals were examined: 37 patients with nasal cavity furunculosis, including 15 with a recurrent course, and 15 healthy volunteers. Serum samples were stored at -80°C . Interleukin-33 concentrations were determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results. In the furunculosis group, the mean interleukin-33 concentration was 79.12 ± 16.4 pg/mL, exceeding the control level 5.3-fold (14.91 ± 5.2 pg/mL; $p < 0.001$). In the recurrent course group, the value reached 108.77 ± 21.3 pg/mL, which was 7.3 times higher than in controls ($p < 0.001$). Comparison between the two clinical groups revealed a tendency toward higher values in recurrent cases (1.4-fold increase); however, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). Cluster analysis demonstrated that in the episodic course, values of 61.0–90.9 pg/mL predominated, whereas in recurrent cases, low values (1.0–30.9 pg/mL) were absent and the proportion of high levels (91.0–120.9 pg/mL) increased.

Conclusions. Serum interleukin-33 levels are significantly elevated in nasal cavity furunculosis regardless of the disease course and may reflect systemic immune reactivity. The recurrent course is characterized by a shift in distribution toward higher concentrations, supporting further investigation of the prognostic value of this biomarker.

For citation:

Samusenko DS, Popov MM. Interleukin-33 as an alarmin cytokine and biomarker of inflammatory activity in acute nasal vestibular furunculosis in episodic and recurrent course. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2026; 34(1(58)): 37-49. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-03>

ВСТУП

Гнійно-запальні захворювання носової порожнини займають значну частку патології верхніх дихальних шляхів та характеризуються високою клінічною варіабельністю – від локалізованих обмежених процесів до поширених інфільтративних форм із ризиком тяжких ускладнень. Серед них фурункульоз (ФН) вестибулярного відділу носа є клінічно значущою нозологією, що формується у ділянці волосяних фолікулів та сальних залоз присінка носа – анатомічної перехідної зони між шкірою та слизовою оболонкою, яка відзначається підвищеною чутливістю до мікротравм та бактеріальної колонізації [1]. Клінічний перебіг може супроводжуватися вираженим больовим синдромом, набряком м'яких тканин, локальною інфільтрацією та симптомами системної інтоксикації, а в окремих випадках – розвитком орбітальних і внутрішньочерепних ускладнень. Описані фенотипи перебігу з вираженою гіперемією та набряком кінчика носа відображають більш агресивний локальний процес і можуть свідчити про поширення запалення на навколишні тканини [2].

Етіологічно провідну роль у розвитку фурункульозу вестибулярного відділу носа відіграє *Staphylococcus aureus*, а клінічно важливим фактором є персистуюча колонізація слизової оболонки носа, що створює передумови для повторних епізодів інфекції та підтримання субклінічного запалення. Носійство *S. aureus* у популяції є поширеним, а перехід від колонізації до клінічно маніфестної інфекції визначається складною взаємодією бактеріальних факторів вірулентності, локального бар'єрного імунітету та стану мікробіоти слизової

INTRODUCTION

Purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity constitute a substantial proportion of upper respiratory tract pathology and are characterized by marked clinical variability – from localized, confined processes to extensive infiltrative forms associated with a risk of severe complications. Among these conditions, furunculosis of the nasal vestibule represents a clinically significant entity that develops in the region of hair follicles and sebaceous glands of the nasal vestibule – an anatomical transition zone between the skin and the mucous membrane, characterized by increased susceptibility to microtrauma and bacterial colonization [1]. The clinical course may be accompanied by pronounced pain, soft tissue edema, local infiltration and signs of systemic intoxication and in certain cases by orbital and intracranial complications. Described phenotypes with marked hyperemia and swelling of the nasal tip reflect a more aggressive local process and may indicate the spread of inflammation to adjacent tissues [2].

Etiologically, *Staphylococcus aureus* plays a leading role in the development of nasal vestibular furunculosis, and persistent colonization of the nasal mucosa represents a clinically important factor that creates conditions for recurrent episodes of infection and maintenance of subclinical inflammation. Carriage of *S. aureus* in the population is common, and the transition from colonization to clinically manifest infection is determined by a complex interaction between bacterial virulence factors, local barrier immunity, and the state of the mucosal microbiota. In recurrent cases, in addition to bacterial factors, impaired coordination of the immune

оболонки. У випадках рецидивуючого перебігу поряд із бактеріальними чинниками розглядаються порушення координації імунної відповіді та дисбаланс запальних медіаторів, що може відображатися у зміні рівнів циркулюючих цитокінів [3].

Сучасні уявлення про патогенез запальних захворювань верхніх дихальних шляхів підкреслюють активну роль епітелію як ключового регулятора імунної відповіді. Назальний епітелій виконує не лише бар'єрну функцію, але й бере участь у розпізнаванні патогенів та ініціації запалення через вивільнення медіаторів, що сигналізують про ушкодження тканин. Одним із таких медіаторів є інтерлейкін-33 (Interleukin-33 – IL-33), цитокін сімейства IL-1, який належить до групи так званих «алармінів» – молекул небезпеки, що вивільняються клітинами при ушкодженні або стресі та активують вроджені і адаптивні імунні механізми. IL-33 експресується епітеліальними клітинами дихальних шляхів і фібробластами та реалізує свої ефекти через рецепторний комплекс ST2 (*suppression of tumorigenicity 2* – ST2), що експресується на тучних клітинах, еозинофілах, лімфоцитах та інших ефektorних клітинах імунної системи. Таким чином, IL-33 розглядається як ключова молекула, що інтегрує сигнали бар'єрного ушкодження, мікробної експозиції та запальної відповіді слизових оболонок [4].

У клінічній ринології найбільш переконливі докази ролі IL-33 накопичені при хронічному риносинуситі з назальними поліпами. Встановлено, що сироваткові рівні IL-33 та розчинного рецептора ST2 (*soluble ST2* – sST2) можуть відображати ендотипи запалення та асоціюватися з ризиком післяопераційних рецидивів, що підкреслює потенціал IL-33 як біомаркера перебігу захворювання [5]. У клінічних дослідженнях показано, що підвищені рівні IL-33 корелюють із показниками тяжкості та активності запалення слизової оболонки носа [6]. Додатково продемонстровано, що тканинна експресія IL-33 у поліпозній тканині пов'язана з клінічними маркерами тяжкого та рецидивуючого перебігу, що підкреслює значення локальної IL-33 як предиктора несприятливого прогнозу [7].

Хоча фурункульоз вестибулярного відділу носа є гострим гнійним процесом, а не хронічним еозинофільним запаленням, механізми, що лежать в основі активації IL-33, мають універсальний характер і пов'язані з ушкодженням бар'єрного епітелію та мікробною інвазією. Присінок носа часто зазнає механічних мікротравм, сухості та дії подразників, що створює умови для порушення бар'єрної функції та активації «алармінної» відповіді [1]. Колонізація *S. aureus* забезпечує постійний контакт мікробних компонентів із епітелієм, сприяючи активації місцевих імунних реакцій та підтриманню запалення [3]. Експериментально показано, що експозиція тканин носової порожнини до *S. aureus* може індукувати експресію IL-33 та інших епітеліальних медіаторів запалення, що підтверджує здатність бактеріального чинника модулювати «алармінний» профіль слизової оболонки [8].

На клітинних моделях назального епітелію встановлено, що активація осі IL-33–ST2 може посилювати продукцію прозапальних цитокінів через внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема ERK1/2, що свідчить про здатність IL-33 не лише відображати ушкодження тканин, але й ампліфікувати запальний процес [9].

response and imbalance of inflammatory mediators are considered, which may be reflected in altered levels of circulating cytokines [3].

Current concepts of the pathogenesis of inflammatory diseases of the upper respiratory tract emphasize the active role of the epithelium as a key regulator of immune responses. The nasal epithelium performs not only a barrier function but also participates in pathogen recognition and initiation of inflammation through the release of mediators signaling tissue damage. One such mediator is interleukin-33 (IL-33), a cytokine of the IL-1 family belonging to the group of so-called «alarmins» – danger-associated molecules released by cells in response to damage or stress that activate innate and adaptive immune mechanisms. IL-33 is expressed by airway epithelial cells and fibroblasts and exerts its effects via the ST2 (*suppression of tumorigenicity 2*) receptor complex expressed on mast cells, eosinophils, lymphocytes, and other effector immune cells. Thus, IL-33 is considered a key molecule integrating signals of barrier injury, microbial exposure, and mucosal inflammatory responses [4].

In clinical rhinology, the most compelling evidence for the role of IL-33 has been accumulated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. It has been established that serum levels of IL-33 and *soluble* ST2 (sST2) may reflect inflammatory endotypes and are associated with the risk of postoperative recurrence, underscoring the potential of IL-33 as a biomarker of disease course [5]. Clinical studies have demonstrated that elevated IL-33 levels correlate with indices of severity and activity of nasal mucosal inflammation [6]. Furthermore, tissue expression of IL-33 in polypoid tissue has been associated with clinical markers of severe and recurrent disease, highlighting the significance of local IL-33 as a predictor of unfavorable prognosis [7].

Although nasal vestibular furunculosis is an acute purulent process rather than chronic eosinophilic inflammation, the mechanisms underlying IL-33 activation are universal and associated with barrier epithelial damage and microbial invasion. The nasal vestibule is frequently exposed to mechanical microtrauma, dryness, and irritants, creating conditions for barrier disruption and activation of the alarmin response [1]. Colonization by *S. aureus* ensures continuous contact of microbial components with the epithelium, promoting activation of local immune reactions and persistence of inflammation [3]. Experimental studies have shown that exposure of nasal tissues to *S. aureus* can induce expression of IL-33 and other epithelial inflammatory mediators, confirming the ability of bacterial factors to modulate the mucosal alarmin profile [8].

Cellular models of nasal epithelium have demonstrated that activation of the IL-33–ST2 axis may enhance production of proinflammatory cytokines via intracellular signaling pathways, including ERK1/2, indicating that IL-33 not only reflects tissue damage but may also amplify inflammatory processes [9]. In the context of purulent-inflammatory processes, this is of particular importance, as excessive local inflammatory responses may contribute to tissue destruction, edema, and pain. The purulent nature of furunculosis implies predominance of neutrophilic inflammation. Neutrophils are key effector

У контексті гнійно-запальних процесів це має особливе значення, оскільки надмірна локальна запальна відповідь може сприяти тканинній деструкції, набряку та болю. Гнійний характер фурункульозу передбачає домінування нейтрофільної ланки запалення. Нейтрофіли є ключовими ефекторними клітинами антибактеріального захисту, здатними утворювати позаклітинні пастки (*neutrophil extracellular traps* – NETs), які забезпечують захоплення та знищення патогенів, але водночас можуть сприяти пошкодженню тканин і підтриманню запалення [10]. Встановлено, що компоненти *S. aureus* можуть стимулювати утворення NETs, змінюючи баланс між ефективною елімінацією бактерій та розвитком запальної деструкції тканин. Експериментальні дані свідчать, що вісь IL-33–ST2 здатна впливати на нейтрофільні механізми запалення, зокрема продукцію реактивних форм кисню та сенситизацію больових рецепторів у моделях гострого запалення, що теоретично пов'язує IL-33 із гнійно-деструктивними процесами [11].

Дослідження осі IL-33–ST2 у моделях інфекції *S. aureus* продемонстрували її функціональну роль у регуляції інтенсивності запальної відповіді. Зокрема, у моделі стафілокок-індукованого септичного артрити дефіцит ST2 асоціювався з покращенням клінічних показників перебігу, що підкреслює значення сигналіну IL-33–ST2 у модуляції запалення [12]. В іншій експериментальній моделі стафілокової інфекції показано, що вплив на IL-33-залежні механізми здатний змінювати імунні реакції та виживаність, що підтверджує його участь у формуванні системної запальної відповіді [13]. Хоча ці моделі не відтворюють локальний фурункул присінка носа, вони демонструють принципову роль IL-33 у балансі між антибактеріальним захистом і надмірним запаленням.

Важливим аспектом патогенезу запальних захворювань носової порожнини є взаємодія мікробіоти та імунної відповіді. Доведено, що коменсальні стафілококи здатні модулювати епітеліальні сигнали запалення, включно з рівнями IL-33, що може впливати на інтенсивність і характер імунної відповіді слизової оболонки носа [14]. Порушення мікробного балансу може створювати умови для підвищення експресії «алармінів» та сприяти рецидивуванню запальних процесів.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні ролі IL-33 у патології верхніх дихальних шляхів, його значення при гострих гнійно-запальних процесах носової порожнини залишається недостатньо вивченим. Підвищення рівня IL-33 може відображати як локальне ушкодження епітелію, так і системну запальну відповідь, що залежить від обсягу ураження, супутніх захворювань та індивідуальних особливостей імунної реактивності. Крім того, більшість клінічних даних отримано при еозинофільно-асоційованих формах хронічного риносинуситу, тоді як гнійні процеси характеризуються переважно нейтрофільним типом запалення [5]. Разом з тим експериментальні результати свідчать про участь IL-33 у нейтрофільних запальних механізмах, що обґрунтовує доцільність дослідження його ролі при гнійно-запальних ураженнях носової порожнини [11].

Таким чином, IL-33 відповідає ключовим критеріям кандидатного біомаркера гнійно-запальних процесів:

cells of antibacterial defense, capable of forming neutrophil extracellular traps (NETs), which facilitate pathogen capture and elimination but may also promote tissue damage and sustain inflammation [10]. It has been established that *S. aureus* components can stimulate NET formation, altering the balance between effective bacterial clearance and inflammatory tissue destruction. Experimental data indicate that the IL-33–ST2 axis can influence neutrophil-mediated inflammatory mechanisms, including reactive oxygen species production and sensitization of nociceptive receptors in models of acute inflammation, theoretically linking IL-33 with purulent-destructive processes [11].

Studies of the IL-33–ST2 axis in *S. aureus* infection models have demonstrated its functional role in regulating inflammatory intensity. In a model of staphylococcus-induced septic arthritis, ST2 deficiency was associated with improved clinical outcomes, highlighting the significance of IL-33–ST2 signaling in modulation of inflammation [12]. In another experimental model of staphylococcal infection, modulation of IL-33-dependent mechanisms altered immune responses and survival, confirming its involvement in the development of systemic inflammatory responses [13]. Although these models do not replicate a localized nasal vestibular furuncle, they demonstrate the fundamental role of IL-33 in balancing antibacterial defense and excessive inflammation.

An important aspect of the pathogenesis of inflammatory nasal diseases is the interaction between the microbiota and immune responses. Commensal staphylococci have been shown to modulate epithelial inflammatory signaling, including IL-33 levels, which may influence the intensity and character of nasal mucosal immune responses [14]. Disruption of microbial balance may create conditions for increased expression of alarmins and contribute to recurrence of inflammatory processes.

Despite significant advances in understanding the role of IL-33 in upper respiratory tract pathology, its significance in acute purulent-inflammatory processes of the nasal cavity remains insufficiently studied. Elevated IL-33 levels may reflect both local epithelial damage and systemic inflammatory responses, depending on the extent of lesions, comorbidities, and individual immune reactivity. Moreover, most clinical data have been obtained in eosinophil-associated forms of chronic rhinosinusitis, whereas purulent processes are predominantly characterized by neutrophilic inflammation [5]. Nevertheless, experimental findings indicate involvement of IL-33 in neutrophil-driven inflammatory mechanisms, justifying investigation of its role in purulent-inflammatory lesions of the nasal cavity [11].

Thus, IL-33 meets key criteria of a candidate biomarker for purulent-inflammatory processes: it is associated with barrier injury, modulates interactions between epithelium and immune cells, responds to bacterial triggers, and correlates with the severity of mucosal inflammation [4]. Investigation of its serum levels in patients with nasal cavity furunculosis may expand understanding of the immunopathogenesis of this condition and provide a foundation for the development of biomarker-based approaches to prognosis and optimization of therapeutic strategies [5].

він пов'язаний із бар'єрним ушкодженням, модулює взаємодію епітелію та імунних клітин, реагує на бактеріальні тригери та асоціюється з тяжкістю запалення слизових оболонок [4]. Дослідження його рівнів у сироватці крові пацієнтів із фурункульозом носової порожнини може розширити уявлення про імунопатогенез цієї патології та створити підґрунтя для розробки біомаркерних підходів до прогнозування перебігу й оптимізації лікувальної тактики [5].

Мета роботи – оцінити роль інтерлейкіну-33 (IL-33) у патогенезі фурункульозу носової порожнини шляхом порівняння його сироваткових рівнів у пацієнтів із фурункульозом, пацієнтів із рецидивуючим перебігом та здорових осіб.

Objective – to evaluate the role of interleukin-33 (IL-33) in the pathogenesis of nasal cavity furunculosis by comparing its serum levels in patients with furunculosis, patients with a recurrent course, and healthy individuals.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилося на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30».

Критеріями включення в дослідження були: вік від 18 до 70 років включно. Допущення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилися після підтвердження діагнозу ФН. Жоден з учасників не мав в анамнезі тютюнопаління, муковісцидозу, циліарної дискінезії, системних запальних або аутоімунних захворювань чи імунодефіциту.

В поточне дослідження було включено 37 пацієнтів (1-ша група) з фурункульозом носової порожнини, 15 осіб з рецидивуючим перебігом ФН (2-га група) та 15 здорових добровольців (контрольна група), серед них 35 жінок та 32 чоловіки (табл. 1).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was conducted at the Municipal Non-Profit Enterprise City Clinical Hospital № 30 Of Kharkiv City Council.

Inclusion criteria were age 18 to 70 years inclusive. Patients were enrolled in the examination and treatment program after confirmation of the diagnosis of nasal furunculosis (NF). None of the participants had a history of smoking, cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, systemic inflammatory or autoimmune diseases, or immunodeficiency.

The present study included 37 patients (Group I) with nasal cavity furunculosis, 15 individuals with a recurrent course of NF (Group II), and 15 healthy volunteers (control group). The total cohort comprised 35 women and 32 men (Table 1).

Таблиця 1. Загальна характеристика груп (абс.; %)
Table 1. General characteristics of the groups (n; %)

Параметри Parameters	1-ша група Group I (n=37)	2-га група Group II (n=15)	Контрольна група Control Group (n=15)
Вік, роки Age, years	36,2±13,1	43,4±12,8	31,4±12,3
Жін. Стать Female sex, n (%)	18 (48,6)	9 (60)	8 (53,3)

Демографічні дані та первинні характеристики, включаючи вік, стать, тривалість і тяжкість захворювання; лабораторні результати, рівні IL-33 всіх учасників були зареєстровані в протоколах дослідження.

Зразки сироватки збирали і зберігали при -80°C . Концентрації IL-33 в сироватці вимірювали з використанням імуноферментного аналізу (ELISA) зі стандартними наборами відповідно до інструкцій виробника (IL-33 (human) ELISA kit, Enzo, ADI-900-201, USA). Для статистичного аналізу даних використовувались такі методи: непараметричний статистичний U-критерій Манна-Уїтні для оцінки різниці між двома вибірками. Статистична обробка результатів проводилася з використанням Microsoft Excel (Office Home Business). Для оцінки вірогідності відмінностей застосовували t-критерій Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Demographic data and baseline characteristics, including age, sex, disease duration, and severity, as well as laboratory results and IL-33 levels for all participants, were recorded in the study protocols.

Serum samples were collected and stored at -80°C . Serum IL-33 concentrations were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with commercial kits according to the manufacturer's instructions (IL-33 (human) ELISA kit, Enzo, ADI-900-201, USA). For statistical analysis, the non-parametric Mann-Whitney U test was used to assess differences between two groups. Statistical processing was performed using Microsoft Excel (Office Home Business). The Student's t-test was applied to evaluate the significance of differences. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідженні було вивчено рівні IL-33 у 67 осіб. Середні показники концентрації IL-33 у сироватці крові хворих 1-ї групи склали $79,12 \pm 16,4$ пг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи в 5,3 раза – $79,12 \pm 16,4$ пг/мл проти $14,91 \pm 5,2$ пг/мл; ($p < 0,001$). Порівняно з показниками 2-ї групи вміст IL-33 був у 1,4 раза менше – $79,12 \pm 16,4$ проти $108,77 \pm 21,3$ пг/мл, однак показники не відзначалися статистичною вірогідністю ($p > 0,05$) (рис. 1).

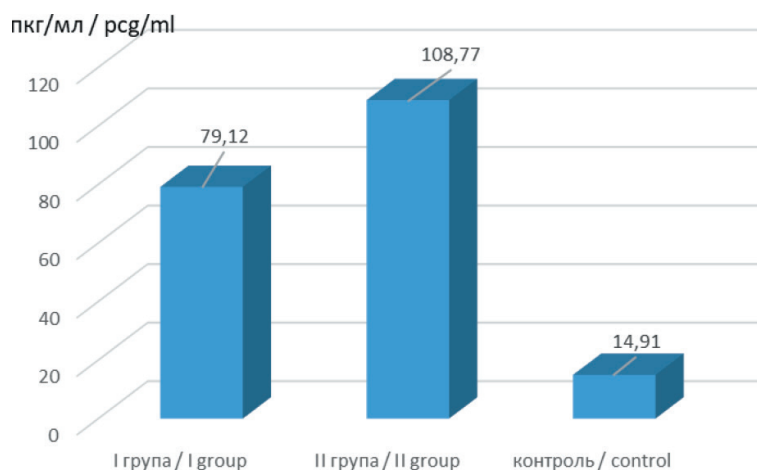


Рис. 1. Рівні IL-33 у сироватці крові в досліджуваних групах та групі контролю
Fig. 1. Serum IL-33 levels in the study group and the control group

Відносний вміст IL-33 у пацієнтів 2-ї групи, що мали рецидивуючий перебіг ФН перевищував показники контрольних значень у 7,3 раза ($108,77 \pm 21,3$ пг/мл, проти $14,91 \pm 5,2$ пг/мл, $p < 0,001$), що підтверджувало ключову роль IL-33 у патогенезі запальних процесів, які локалізуються у носовій порожнині хворих з рецидивуючим перебігом ФН.

Для візуалізації наявності ступеня відхилення рівнів IL-33 у хворих на ФН та при рецидивуючому перебігу ФН був використаний t-критерій (рис. 2).

The study examined IL-33 levels in 67 individuals ($n = 67$). The mean serum IL-33 concentration in patients of Group I was 79.12 ± 16.4 pg/mL, which was significantly higher than that of the control group by 5.3-fold – 79.12 ± 16.4 pg/mL versus 14.91 ± 5.2 pg/mL ($p < 0.001$). Compared with Group II, IL-33 levels were 1.4 times lower – 79.12 ± 16.4 pg/mL versus 108.77 ± 21.3 pg/mL; however, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$) (Fig. 1).

The relative IL-33 levels in patients of Group II with a recurrent course of nasal furunculosis exceeded control values by 7.3-fold (108.77 ± 21.3 pg/mL vs. 14.91 ± 5.2 pg/mL, $p < 0.001$), confirming the key involvement of IL-33 in the pathogenesis of inflammatory processes localized in the nasal cavity of patients with recurrent NF.

To visualize the degree of deviation in IL-33 levels in patients with NF and those with a recurrent course, the t-test was used (Fig. 2).

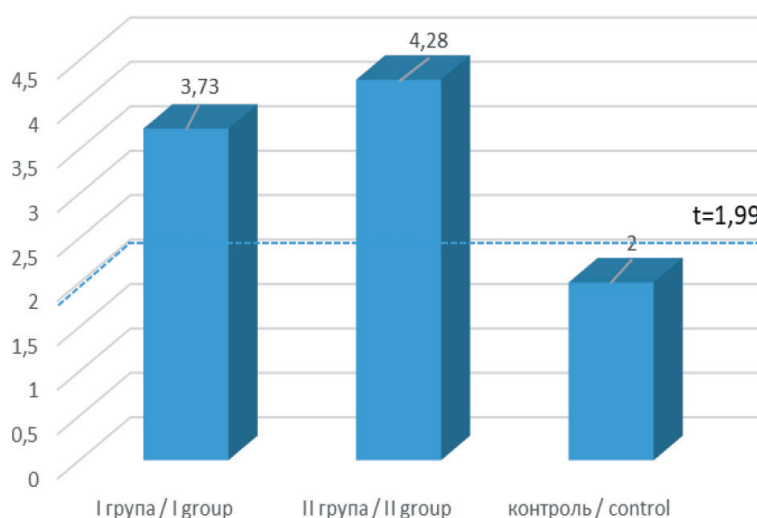


Рис. 2. Ступінь відхилення вмісту IL-33 від контролю та між групами порівняння у хворих на ФН (t-критерій)

Fig. 2. Degree of deviation of IL-33 levels from control and between comparison groups in patients with nasal furunculosis (t-test)

Аналіз даних, представлених на рис. 2, дозволив встановити значне перевищення ступеня відхилення (t-критерій) від показників контрольних значень. У хворих 1-ї групи ступінь відхилення складав $t = 3,73$, що перевищувало показники контролю у 1,86 раза, у II групі – $t = 4,28$ – у 2,2 раза.

Розподіл вмісту IL-33 було поділено на кластери: I кластер: 1,0–29,9 пг/мл; II кластер: 30–59,9 пг/мл; III кластер: 60,0–89,9 пг/мл; IV кластер: 90,0–120,1 пг/мл.

Згідно з даними рис. 3, відносні показники вмісту IL-33 хворих 1-ї групи – 13,5% (5 хворих) було віднесено до I кластеру; 32,4% (12 хворих) – до II кластеру; 48,7% (18 хворих) – до III кластеру та 5,4% (2 хворих) – до IV кластеру.

Analysis of the data presented in Fig. 2 demonstrated a significant excess in the degree of deviation (t-test) from control values. In patients of Group I, the deviation was $t = 3.73$, which exceeded the control values by 1.86-fold; in Group II, it was $t = 4.28$, corresponding to a 2.2-fold increase.

IL-33 levels were divided into clusters: Cluster I: 1.0–29.9 pg/mL; Cluster II: 30–59.9 pg/mL; Cluster III: 60.0–89.9 pg/mL; Cluster IV: 90.0–120.1 pg/mL.

According to the data in Fig. 3, in Group I, 13.5% (5 patients) fell into Cluster I; 32.4% (12 patients) into Cluster II; 48.7% (18 patients) into Cluster III; and 5.4% (2 patients) into Cluster IV.

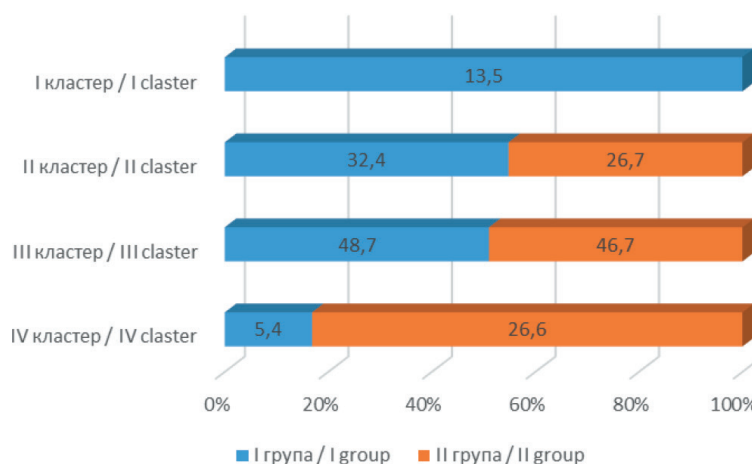


Рис. 3. Особливості розподілу рівнів IL-33 у хворих на ФН
Fig. 3. Distribution patterns of IL-33 levels in patients with nasal furunculosis

У пацієнтів 2-ї групи показники рівнів IL-33 не відповідали граничним межах I кластеру у жодного пацієнта; до II кластеру віднесено 26,7% (4 хворих); до III кластеру – 46,7% (7 хворих); до IV кластеру – 26,6% (4 хворих).

Таким чином, рівні IL-33 у сироватці крові хворих на фурункульоз носової порожнини відрізнялися статистично значущою достовірністю порівняно з аналогічними показниками здорових осіб ($p < 0,05$), однак не мали статистично вірогідних відмінностей між показниками 1-ї та 2-ї групи.

In patients of Group II, IL-33 levels did not fall within the limits of Cluster I in any patient; 26.7% (4 patients) were assigned to Cluster II, 46.7% (7 patients) to Cluster III, and 26.6% (4 patients) to Cluster IV.

Thus, serum IL-33 levels in patients with nasal furunculosis differed significantly from those of healthy individuals ($p < 0.05$), but no statistically significant differences were observed between Groups I and II.

ОБГОВОРЕННЯ

У проведеному дослідженні встановлено статистично значуще підвищення сироваткової концентрації IL-33 у пацієнтів із фурункульозом носової порожнини як за епізодичного, так і за рецидивуючого перебігу порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), що свідчить про залучення системної імунної реактивності навіть у разі клінічно локалізованого гнійно-запального процесу. Концептуально така узгодженість змін у двох фенотипах перебігу відповідає сучасним уявленням про IL-33 як «алармін» – сигнал тканинного ушкодження, що вивільняється клітинами бар'єрних тканин у відповідь на інфекційне або механічне пошкодження та здатний транслювати локальні події в системні прозапальні сигнали [15]. Водночас сироваткова концентрація IL-33 відображає інтегральний внесок локальних бар'єрних і системних компонентів

DISCUSSION

The present study demonstrated a statistically significant increase in serum IL-33 concentration in patients with nasal cavity furunculosis, both in cases of episodic and recurrent courses, compared with the control group ($p < 0.001$). This finding indicates the involvement of systemic immune reactivity even in clinically localized purulent-inflammatory processes. Conceptually, this consistency of changes across the two phenotypes aligns with current understanding of IL-33 as an «alarmin» – a tissue damage signal released by barrier tissue cells in response to infectious or mechanical injury, capable of translating local events into systemic pro-inflammatory signals [15]. At the same time, serum IL-33 reflects the integrated contribution of local barrier and systemic components of inflammation; therefore, its elevation should not be interpreted as a direct equivalent of the

запалення, а тому її підвищення не може трактуватися як прямий еквівалент інтенсивності процесу в межах присінка носа без урахування детермінант системної відповіді (час від дебюту симптомів до забору крові, обсяг ураження, коморбідність, попередня терапія) [16].

Патофізіологічний контекст отриманих результатів доцільно розглядати через призму мукозального бар'єру. Синоназальний епітелій піддається численним мікробним і зовнішнім впливам, що зумовлюють його мікропошкодження, а синоназальні епітеліальні клітини (SNEC) виконують критично важливі функції підтримки фізичного та імунного бар'єру та координують локальні адаптивні імунні реакції через цитокинову комунікацію з іншими клітинними популяціями слизової оболонки [16]. У межах цієї моделі IL-33 розглядається як епітеліальний цитокін, що продукується, зокрема, клітинами дихальних шляхів і фібробластами, а його сигнальні ефекти реалізуються через рецепторний комплекс ST2 на клітинах вродженої та адаптивної ланок імунітету [17]. Відомо, що тканинні імунні клітини, зокрема ILC2, тучні клітини та Tregs, конститутивно експресують ST2 і є ключовими мішенями IL-33 *in vivo*, а також IL-33 здатний активувати клітинні популяції, залучені до імунітету 2-го типу (Th2-клітини, еозинофіли, базофіли, M2-макрофаги, дендритні клітини). Разом із тим ST2 є динамічно регульованим рецептором, експресія якого може індукуватися в окремих популяціях Т-лімфоцитів залежно від цитокинового мікрооточення, що підтримує уявлення про плеiotропність IL-33 та його участь як у 2-му, так і в 1-му типах імунної відповіді [15].

У клінічній ринології накопичено дані про залучення осі IL-33–ST2 у хронічних запальних захворюваннях порожнини носа, насамперед при хронічному риносинуситі з назальними поліпами, де підвищення IL-33 (у тканинах і/або сироватці) розглядається як маркер ендотипів запалення та може корелювати з клінічною тяжкістю [6]. Також показано, що сироваткові IL-33 та розчинна форма рецептора ST2 потенційно можуть мати прогностичне значення щодо фенотипу та ризику рецидиву в окремих когортах пацієнтів із хронічним риносинуситом з назальними поліпами [5]. Хоча фурункульоз присінка носа є гострим гнійним процесом, а не еозинофілним хронічним запаленням, універсальність «алармінної» відповіді при ушкодженні бар'єрного епітелію обґрунтовує релевантність IL-33 як маркера системної реактивності також і для локалізованих гнійно-запальних уражень [15].

Відсутність статистично вірогідних відмінностей між 1-ю та 2-ю групами за середніми значеннями IL-33 ($p > 0,05$) за наявності більшої кратності підвищення у 2-й групі порівняно з контролем може мати кілька взаємодоповнювальних пояснень. По-перше, з огляду на малу чисельність 2-ї групи ($n = 15$) і потенційно суттєву внутрішньогрупову варіабельність, статистична потужність для виявлення міжгрупових відмінностей могла бути недостатньою, що є типовим обмеженням малих вибірок у клінічних дослідженнях [18]. По-друге, при гострому бактеріальному запаленні системні рівні IL-33 можуть демонструвати нелінійність (зокрема «ефект насичення»), коли збільшення локального

intensity of the process within the nasal vestibule without considering determinants of the systemic response (time from symptom onset to blood collection, lesion extent, comorbidities, prior therapy) [16].

The pathophysiological context of these findings is best understood through the lens of the mucosal barrier. The sinonasal epithelium is subjected to numerous microbial and external influences causing micro-injuries, while sinonasal epithelial cells (SNECs) perform critical functions in maintaining both physical and immune barriers and coordinate local adaptive immune responses via cytokine-mediated communication with other mucosal cell populations [16]. Within this model, IL-33 is regarded as an epithelial cytokine produced by airway epithelial cells and fibroblasts, exerting its signaling effects through the ST2 receptor complex on innate and adaptive immune cells [17]. Tissue immune cells, including ILC2s, mast cells, and Tregs, constitutively express ST2 and are key IL-33 targets *in vivo*. IL-33 can also activate cell populations involved in type 2 immunity (Th2 cells, eosinophils, basophils, M2 macrophages, dendritic cells). Moreover, ST2 is a dynamically regulated receptor, whose expression can be induced in certain T-cell populations depending on the cytokine milieu, supporting the pleiotropic nature of IL-33 and its role in both type 1 and type 2 immune responses [15].

In clinical rhinology, evidence has accumulated regarding the involvement of the IL-33–ST2 axis in chronic inflammatory diseases of the nasal cavity, particularly chronic rhinosinusitis with nasal polyps, where elevated IL-33 (in tissue and/or serum) is considered a marker of inflammatory endotypes and may correlate with clinical severity [6]. Serum IL-33 and the soluble form of ST2 (sST2) have also been shown to have potential prognostic value for phenotype and recurrence risk in selected cohorts of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps [5]. Although nasal vestibule furunculosis is an acute purulent process rather than an eosinophilic chronic inflammation, the universal nature of the «alarmin» response to epithelial barrier injury supports the relevance of IL-33 as a marker of systemic reactivity even for localized purulent-inflammatory lesions [15].

The lack of statistically significant differences in mean IL-33 levels between Groups I and II ($p > 0.05$), despite a higher fold increase in Group II compared to controls, may have several complementary explanations. First, the small sample size of Group II ($n = 15$) and potentially high intragroup variability may have resulted in insufficient statistical power to detect intergroup differences, a common limitation in small clinical studies [18]. Second, during acute bacterial inflammation, systemic IL-33 levels may display nonlinearity (including a «saturation effect»), where increased local damage does not proportionally increase circulating levels due to the characteristics of alarmin release, binding, and clearance [15]. Third, the interpretation of «free» IL-33 in blood should be considered in the context of interactions with ST2 and sST2, which can modify cytokine bioavailability and affect assay results [5]. In this study, ST2/sST2 were not measured, but these mechanisms remain plausible alternative explanations for the absence of intergroup differences in mean values, despite a shift toward higher concentrations in the recurrent phenotype [17].

ушкодження не супроводжується пропорційним зростанням циркулюючого показника, зважаючи на особливості вивільнення, зв'язування та кліренсу «алармінів» [15]. По-третє, інтерпретацію «вільного» IL-33 у крові доцільно розглядати у контексті взаємодії з ST2 та sST2, які здатні модифікувати біодоступність цитокіну і впливати на результати лабораторного визначення [5]. У межах проведеного дослідження ST2/sST2 не оцінювалися, однак ці механізми залишаються правдоподібними альтернативними поясненнями відсутності міжгрупової різниці середніх значень за одночасного зсуву розподілів у бік вищих концентрацій у рецидивуючому фенотипі [17].

Поглиблену інформацію щодо фенотипових відмінностей надає аналіз розподілу IL-33 за кластерами. Для 1-ї групи характерне поєднання домінування III кластеру (61,0–90,9 пг/мл) із наявністю частки пацієнтів у II та I кластерах, тоді як у 2-й групі значення I кластеру не реєструвалися, а частка IV кластеру (91,0–120,9 пг/мл) була суттєвою. Така конфігурація узгоджується з підходом, за якого для стратифікації ризику клінічно більш інформативними можуть бути «верхні» квантилі/частка високих значень, а не лише порівняння середніх, оскільки середні здатні маскувати невелику, але клінічно значущу субпопуляцію пацієнтів з вираженою системною реактивністю [17]. У прикладному аспекті це підтримує доцільність поєднання параметрів центральної тенденції з розподільчими характеристиками (частки у високих кластерах, квантилі, частота «екстремальних» значень) під час розроблення біомаркерних алгоритмів прогнозування [18, 19].

Патолофізіологічно результати доцільно інтерпретувати в межах моделі мукозального запалення бар'єрних тканин, де IL-33 бере участь у ініціації та ампліфікації імунної відповіді через вісь IL-33–ST2 [17]. Для фурункульозу присінка носа релевантним є поєднання локальної мікротравматизації, бактеріальної інвазії та нейтрофільного запалення, що створює умови для інтенсифікації сигналів ушкодження та рекрутування ефektorних клітин [16]. Етіологічно значущим чинником є *S. aureus*, а клінічно важливою передумовою рецидивування – персистуюча колонізація носової порожнини *S. aureus* та її взаємодія з назальним епітелієм і механізмами місцевого імунного захисту [3]. У цій логіці IL-33 може розглядатися не лише як маркер інтенсивності запальної відповіді, але й як потенційний медіатор, що модулює нейтрофільні механізми та ноцицептивні шляхи. Експериментально продемонстровано, що сигналінг IL-33/ST2 здатний запускати нейтрофіл-залежну продукцію реактивних форм кисню та формувати ноцицепцію через нейроімунні механізми в моделях гострого запалення. Окремо показано, що IL-33 може індукувати або посилювати процеси, пов'язані з утворенням нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs), які мають двоїсту роль: сприяють антибактеріальному захисту, але можуть підтримувати тканинне ушкодження та запалення [15]. Водночас у проведеному дослідженні не визначалися локальні тканинні рівні IL-33, експресія ST2, показники нейтрофільної активації або маркери ушкодження, тому механістичні висновки мають обмежуватися рівнем узгодженості

Further insight into phenotypic differences is provided by the cluster analysis of IL-33 distribution. In Group I, the predominance of Cluster III (61.0–90.9 pg/mL) was accompanied by the presence of patients in Clusters II and I, whereas in Group II, no values fell within Cluster I, and the proportion of Cluster IV (91.0–120.9 pg/mL) was substantial. This configuration aligns with the approach that, for risk stratification, the «upper» quantiles/proportion of high values may be more clinically informative than mean comparisons alone, as averages can mask a small but clinically significant subpopulation with pronounced systemic reactivity [17]. Practically, this supports combining measures of central tendency with distribution characteristics (proportion in high clusters, quantiles, frequency of «extreme» values) when developing biomarker-based predictive algorithms [18, 19].

From a pathophysiological perspective, the results can be interpreted within the model of mucosal barrier inflammation, where IL-33 participates in the initiation and amplification of immune responses via the IL-33–ST2 axis [17]. In nasal vestibule furunculosis, the combination of local microtrauma, bacterial invasion, and neutrophilic inflammation creates conditions for intensified damage signals and recruitment of effector cells [16]. Etiologically, *S. aureus* is a significant factor, and clinically, persistent nasal colonization by *S. aureus* and its interaction with the epithelium and local immune mechanisms predispose to recurrence [3]. In this context, IL-33 can be considered not only a marker of inflammatory response intensity but also a potential mediator modulating neutrophil mechanisms and nociceptive pathways. Experimental studies have shown that IL-33/ST2 signaling can trigger neutrophil-dependent reactive oxygen species production and nociception via neuroimmune mechanisms in acute inflammation models. IL-33 has also been shown to induce or amplify neutrophil extracellular trap (NET) formation, which has a dual role: enhancing antibacterial defense while potentially sustaining tissue damage and inflammation [15]. In this study, local tissue IL-33 levels, ST2 expression, neutrophil activation markers, or damage indicators were not measured, so mechanistic conclusions are limited to consistency with existing biological models without implying causality.

The clinical relevance of elevated IL-33 lies in its potential use as part of a biomarker panel to identify patients with higher inflammatory activity and/or a tendency for recurrence [16]. Notably, the absence of Cluster I values in Group II, compared with their presence in some patients in Group I, supports the value of a «threshold» or categorical interpretation (assignment to high clusters) in future prognostic models. Translation into practice will require data on diagnostic and prognostic accuracy (sensitivity, specificity, predictive values), reproducibility of measurements, and IL-33 dynamics during therapy and remission.

Sources of variability in serum IL-33 may include the time from symptom onset to blood collection, the extent of local inflammation, presence of systemic response, comorbid conditions, and individual differences in IL-33–ST2 axis regulation [17]. The exclusion criteria applied in this study reduce the risk of confounding (absence of systemic inflammatory/autoimmune diseases

з наявними біологічними моделями без переходу до причинно-наслідкових тверджень.

Клінічна релевантність виявленого підвищення IL-33 полягає у потенційній можливості використання цього показника як компонента панелі біомаркерів для ідентифікації пацієнтів із вищою запальною активністю та/або схильністю до рецидивування [16]. Особливої уваги заслуговує факт відсутності значень І кластеру у 2-й групі на тлі наявності таких значень у частини пацієнтів 1-ї групи, що підтримує доцільність «порогової»/категоріальної інтерпретації (належність до високих кластерів) у майбутніх прогностичних моделях. Разом із тим для трансляції у практику необхідні дані щодо діагностичної та прогностичної точності (чутливість, специфічність, прогностичні значення), відтворюваності вимірювань, а також поведінки IL-33 у динаміці на тлі терапії та у періоді ремісії.

Джерела варіабельності сироваткового IL-33 можуть включати часові характеристики від початку симптомів до забору крові, ступінь локального поширення запалення, наявність системної відповіді, супутні стани та індивідуальні відмінності регуляції осі IL-33–ST2 [17]. Наведені критерії виключення зменшують ризик конфаундингу (відсутність системних запальних/аутоімунних захворювань чи імунодефіциту), однак залишаються потенційні неконтрольовані чинники (попередня медикаментозна терапія, локальні втручання, варіабельність тяжкості епізоду), здатні впливати на системні концентрації цитокіну.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів із фурункульозом носової порожнини встановлено статистично значуще підвищення сироваткової концентрації інтерлейкіну-33 порівняно зі здоровими особами. Середній рівень цитокіну в 1-й групі становив $79,12 \pm 16,4$ пг/мл, тоді як у контрольній групі – $14,91 \pm 5,2$ пг/мл ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про активацію системної запальної відповіді навіть за локалізованого гнійно-запального процесу у присінку носа. Підвищення концентрації інтерлейкіну-33 відображає ушкодження епітеліального бар'єру та активацію механізмів вродженого імунітету, що підтверджує його участь у формуванні запальної реакції та дозволяє розглядати цей показник як лабораторний індикатор активності запального процесу при фурункулозі.

У пацієнтів із рецидивуючим перебігом фурункульозу носової порожнини рівень інтерлейкіну-33 становив $108,77 \pm 21,3$ пг/мл, що достовірно перевищувало показники контрольної групи ($14,91 \pm 5,2$ пг/мл; $p < 0,001$) та свідчило про більш виражену системну запальну реактивність. Попри вищі середні значення у 2-й групі, статистично значущої різниці між 1-ю та 2-ю групами не встановлено ($p > 0,05$), що може бути пов'язано з варіабельністю показників і чисельністю вибірки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. 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. *Clinical Therapeutics*. 2022. Vol. 173. № 6. P. 590–596. DOI: <https://doi.org/10.7417/ct.2022.2487>

or immunodeficiency), but potential uncontrolled factors remain (prior medication, local interventions, episode severity variability) that may influence systemic cytokine concentrations.

CONCLUSIONS

In patients with nasal cavity furunculosis, a statistically significant increase in serum interleukin-33 (IL-33) concentration was observed compared to healthy individuals. The mean cytokine level in Group I was 79.12 ± 16.4 pg/mL, whereas in the control group it was 14.91 ± 5.2 pg/mL ($p < 0.001$). These results indicate activation of the systemic inflammatory response even in the case of a localized purulent-inflammatory process in the nasal vestibule. The elevated IL-33 concentration reflects epithelial barrier damage and activation of innate immune mechanisms, confirming its involvement in the inflammatory response and supporting its use as a laboratory indicator of inflammatory activity in furunculosis.

In patients with recurrent nasal cavity furunculosis, the IL-33 level was 108.77 ± 21.3 pg/mL, significantly higher than in the control group (14.91 ± 5.2 pg/mL; $p < 0.001$), indicating a more pronounced systemic inflammatory reactivity. Despite higher mean values in Group II, no statistically significant difference was found between Groups I and II ($p > 0.05$), which may be related to variability in measurements and sample size.

REFERENCES

1. 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. *Clinical Therapeutics*. 2022;173(6):590–6. DOI: <https://doi.org/10.7417/ct.2022.2487>

2. Sil A., Panigrahi A. Rudolph Sign in Nasal Vestibular Furunculosis. *The Journal of Pediatrics*. 2022. Vol. 241. P. 258–259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
3. Sakr A., Brégeon F., Mège J.L., Rolain J.M., Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in Microbiology*. 2018. Vol. 9. P. 2419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>
4. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022. Vol. 156. P. 155891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2022.155891>
5. Zhang Y., Zhu K., Chen J., Xia C., Yu C., Gao T., et al. Predictive Values of Serum IL-33 and sST2 in Endotypes and Postoperative Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Mediators of Inflammation*. 2022. Vol. 2022. P. 9155080. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9155080>
6. Zielińska-Bliźniewska H., Paprocka-Zjawiona M., Merecz-Sadowska A., Zajdel R., Bliźniewska-Kowalska K., Malinowska K. Serum IL-5, POSTN and IL-33 levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis correlate with clinical severity. *BMC Immunology*. 2022. Vol. 23. № 1. P. 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00507-2>
7. Porfire Irimia M., Berindan-Neagoe I., Budisan L., Leucuta D.C., Gata A., Minoiu A.C., et al. Tissue Interleukin-33: A Novel Potential Regulator of Innate Immunity and Biomarker of Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12. № 24. P. 7537. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12247537>
8. Lan F., Zhang N., Holtappels G., De Ruyck N., Krysko O., Van Crombruggen K., et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 198. № 4. P. 452–463. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2112oc>
9. Li Y.Q., Zhong Y., Xiao X.P., Li D.D., Zhou Z., Tian Y.Y. IL-33/ST2 axis promotes the inflammatory response of nasal mucosal epithelial cells through inducing the ERK1/2 pathway. *Journal of Innate Immunity*. 2020. Vol. 26. № 6. P. 505–513. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425920918911>
10. Brinkmann V., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *Journal of Cell Biology*. 2012. Vol. 198. № 5. P. 773–83. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
11. Yin C., Liu B., Li Y., Li X., Wang J., Chen R., et al. IL-33/ST2 induces neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain. *Theranostics*. 2020. Vol. 10. № 26. P. 12189–12203. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.48028>
12. Staurengo-Ferrari L., Trevelin S.C., Fattori V., Nascimento D.C., de Lima K.A., Pelayo J.S., et al. Interleukin-33 Receptor (ST2) Deficiency Improves the Outcome of *Staphylococcus aureus*-Induced Septic Arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. P. 962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00962>
13. Rostan O., Arshad M.I., Piquet-Pellorce C., Robert-Gangneux F., Gangneux J., Samson M., et al. Crucial and Diverse Role of the Interleukin-33/ST2 Axis in Infectious Diseases. *Infection and Immunity*. 2015. Vol. 83. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.02908-14>
14. Krishack P.A., Louviere T.J., Decker T.S., Kuzel T.G., Greenberg J.A., Camacho D.F., et al. Protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia-induced mortality depends on ILC2s and eosinophils. *JCI Insight*. 2019. Vol. 4. № 6. P. e124168. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124168>
15. Zhou Y., Xu Z., Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21. № 1. P. 902. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04782-4>
16. Zhang R., Zhang L., Li P., Pang K., Liu H., Tian L., et al. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2023. Vol. 184. № 5. P. 481–501. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528969>
17. Griesenauer B., Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 475. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>
18. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D., Serdar M.A. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica*. 2021. Vol. 31. № 1. P. 010502. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502>
19. Perez B., Lang C., Henriot J., Philippe L., Auber F. Risk prediction in surgery using case-based reasoning and agent-based modelization. *Computers in Biology and Medicine*. 2021. Vol. 128. P. 104040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104040>
2. Sil A., Panigrahi A. Rudolph Sign in Nasal Vestibular Furunculosis. *The Journal of Pediatrics*. 2022;241:258–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
3. Sakr A., Brégeon F., Mège J.L., Rolain J.M., Blin O. *Staphylococcus aureus* Nasal Colonization: An Update on Mechanisms, Epidemiology, Risk Factors, and Subsequent Infections. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02419>
4. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022;156:155891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2022.155891>
5. Zhang Y., Zhu K., Chen J., Xia C., Yu C., Gao T., et al. Predictive Values of Serum IL-33 and sST2 in Endotypes and Postoperative Recurrence of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Mediators of Inflammation*. 2022;2022:9155080. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9155080>
6. Zielińska-Bliźniewska H., Paprocka-Zjawiona M., Merecz-Sadowska A., Zajdel R., Bliźniewska-Kowalska K., Malinowska K. Serum IL-5, POSTN and IL-33 levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis correlate with clinical severity. *BMC Immunology*. 2022;23(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-022-00507-2>
7. Porfire Irimia IM, Berindan-Neagoe I, Budisan L, Leucuta DC, Gata A, Minoiu AC, et al. Tissue Interleukin-33: A Novel Potential Regulator of Innate Immunity and Biomarker of Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(24):7537. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12247537>
8. Lan F, Zhang N, Holtappels G, De Ruyck N, Krysko O, Van Crombruggen K, et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(4):452–63. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2112oc>
9. Li YQ, Zhong Y, Xiao XP, Li DD, Zhou Z, Tian YY. IL-33/ST2 axis promotes the inflammatory response of nasal mucosal epithelial cells through inducing the ERK1/2 pathway. *Journal of Innate Immunity*. 2020;26(6):505–13. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425920918911>
10. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *Journal of Cell Biology*. 2012;198(5):773–83. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.201203170>
11. Yin C, Liu B, Li Y, Li X, Wang J, Chen R, et al. IL-33/ST2 induces neutrophil-dependent reactive oxygen species production and mediates gout pain. *Theranostics*. 2020;10(26):12189–203. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.48028>
12. Staurengo-Ferrari L, Trevelin SC, Fattori V, Nascimento DC, de Lima KA, Pelayo JS, et al. Interleukin-33 Receptor (ST2) Deficiency Improves the Outcome of *Staphylococcus aureus*-Induced Septic Arthritis. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00962>
13. Rostan O, Arshad MI, Piquet-Pellorce C, Robert-Gangneux F, Gangneux J, Samson M, et al. Crucial and Diverse Role of the Interleukin-33/ST2 Axis in Infectious Diseases. *Infection and Immunity*. 2015;83. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.02908-14>
14. Krishack PA, Louviere TJ, Decker TS, Kuzel TG, Greenberg JA, Camacho DF, et al. Protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia-induced mortality depends on ILC2s and eosinophils. *JCI Insight*. 2019;4(6):e124168. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124168>
15. Zhou Y, Xu Z, Liu Z. Role of IL-33-ST2 pathway in regulating inflammation: current evidence and future perspectives. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21(1):902. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04782-4>
16. Zhang R, Zhang L, Li P, Pang K, Liu H, Tian L. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2023;184(5):481–501. DOI: <https://doi.org/10.1159/000528969>
17. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 Axis in Immune Cells during Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:475. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00475>
18. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica*. 2021;31(1):010502. DOI: <https://doi.org/10.11613/BM.2021.010502>
19. Perez B, Lang C, Henriot J, Philippe L, Auber F. Risk prediction in surgery using case-based reasoning and agent-based modelization. *Computers in Biology and Medicine*. 2021;128:104040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2020.104040>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний/ретроспективний та/або

Limitations of the study

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that the presented study has limitations inherent to its design and execution. The observational/retrospective and/or single-center

одноцентровий характер (Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня №30») не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатфакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, за можливості застосовано «засліплення», виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (*Good Clinical Practice* – GCP).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є проведення проспективних мультицентрових досліджень із більшою вибіркою для уточнення діагностичної та прогностичної цінності сироваткового IL-33 при фурункульозі носової порожнини. Доцільно оцінювати IL-33 у динаміці (на дебюті, під час лікування та в періоді ремісії), а також паралельно визначати показники осі ST2/розчинний ST2 для коректнішої інтерпретації біодоступності цитокіну. Важливим напрямком є зіставлення рівнів IL-33 з клінічними параметрами тяжкості, частотою рецидивів, бактеріологічними даними щодо колонізації *Staphylococcus aureus* та станом назального епітеліального бар'єру. Окремо необхідна оцінка комбінованих біомаркерних панелей.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJЕ» (International Committee of Medical Journal Editors). 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.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось за використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 3 від 13.12.2023 р.).

nature (Municipal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30») does not allow for causal inferences and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score matching, and other approaches to control for confounders. The sample size and composition limit the precision of estimates and the generalizability of results, considering patient referral patterns and healthcare practices in Ukraine. To minimize potential biases, measurements were standardized, evaluators were trained, blinding was applied whenever possible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the conclusions is context-dependent; confirmation requires prospective multicenter studies with justified sample size calculations, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

Prospects for further research

Prospective multicenter studies with larger sample sizes are warranted to clarify the diagnostic and prognostic value of serum IL-33 in nasal vestibular furunculosis. It is advisable to assess IL-33 dynamically (at disease onset, during treatment, and in the remission period), as well as to simultaneously measure ST2/soluble ST2 axis parameters for a more accurate interpretation of cytokine bioavailability. An important direction is to correlate IL-33 levels with clinical indicators of disease severity, recurrence frequency, bacteriological data on *Staphylococcus aureus* colonization, and the condition of the nasal epithelial barrier. Additionally, evaluation of combined biomarker panels is required.

Conflict of interest

All authors have submitted to the editorial office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors of the manuscript explicitly declare that there are no actual or potential conflicts of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support could be associated with the subject of the presented materials or which sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly declare that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. The study was performed in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects, the European Directive 86/609 regarding the participation of humans in biomedical research, as well as the Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. Informed consent for participation in the study was obtained from all participants after providing clear, comprehensive, and accessible information about the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent document.

The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (extract from Protocol No 3 dated December 13, 2023).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly certify that no generative artificial intelligence (AI) tools or services were used during the conduct of the study or the preparation of this manuscript for any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were carried out solely by the authors without the involvement of generative AI.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly certify that the work is based on the results of their own clinical research, which were systematically collected and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient characteristics, laboratory results, protocols, and obtained quantitative measures. All materials are preserved in the research team's archive and can be made available upon reasonable request to the corresponding author, in accordance with confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликані 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 part of the planned research project of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology at V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «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 the optimization of treatment strategies», state registration number 0123U105022, duration: 2023–2028; Principal Investigator – Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

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; лікар-хірург Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30»; вул. Гуданова, буд. 5/7, м. Харків, Україна, 61024; e-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; e-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.

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; Surgeon of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital № 30» of Kharkiv City Council, 5/7 Hudanova Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-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 – Doctor of Medical Sciences, Full 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; e-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.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
13.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-04>
УДК 616.833-002.3:615.277:616-092.9



Експериментальна оцінка часової динаміки рухових порушень при нейропатії, індукованій паклітакселом, цисплатином та їх одночасним введенням

Кулинич Г.Б., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0233-2282) <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>, e-mail: galija1979@ukr.net
Геращенко С.Б., [ID](https://orcid.org/0000-0003-0958-4885) <https://orcid.org/0000-0003-0958-4885>, e-mail: gera271261@gmail.com
Островський М.М., [ID](https://orcid.org/0009-0005-9258-1504) <https://orcid.org/0009-0005-9258-1504>, e-mail: dr.ostrovskiy@gmail.com
Поливкан М.І., [ID](https://orcid.org/0000-0002-5519-1452) <https://orcid.org/0000-0002-5519-1452>, e-mail: Romulja1@ukr.net

Івано-Франківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Івано-Франківськ, Україна

Experimental assessment of the temporal dynamics of motor impairments in neuropathy induced by paclitaxel, cisplatin, and their concomitant administration

Kulynych H.B., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0233-2282) <https://orcid.org/0000-0002-0233-2282>, e-mail: galija1979@ukr.net
Herashchenko S.B., [ID](https://orcid.org/0000-0003-0958-4885) <https://orcid.org/0000-0003-0958-4885>, e-mail: gera271261@gmail.com
Ostrovskiy M.M., [ID](https://orcid.org/0009-0005-9258-1504) <https://orcid.org/0009-0005-9258-1504>, e-mail: dr.ostrovskiy@gmail.com
Polyvkan M.I., [ID](https://orcid.org/0000-0002-5519-1452) <https://orcid.org/0000-0002-5519-1452>, e-mail: Romulja1@ukr.net

Ivano-Frankivsk National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Ключові слова:

хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія, паклітаксел, цисплатин, рухові порушення, тест Open Field, тест Rotarod, модель на щурах.

Для кореспонденції:

Кулинич Галія Богданівна
Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра гістології, цитології та ембріології; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018; e-mail: galija1979@ukr.net

© Кулинич Г.Б., Геращенко С.Б.,
Островський М.М.,
Поливкан М.І., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія є частим ускладненням протипухлинної терапії препаратами таксанового та платинового рядів і супроводжується стійкими руховими порушеннями, що істотно обмежують функціональні можливості організму та погіршують якість життя хворих. Попри клінічну значущість рухового дефіциту, його часова динаміка та ступінь вираженості за умов одночасного застосування паклітакселу й цисплатину залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи – порівняти часову динаміку та вираженість рухових порушень у щурів з хіміотерапевтично індукованою периферичною нейропатією при введенні паклітакселу, цисплатину та їх одночасному застосуванні протягом 120 діб спостереження.

Матеріали і методи. Дослідження виконано на статевозрілих самцях білих інбредних щурів, розподілених на чотири групи: інтактний контроль, паклітаксел (сумарно 8 мг/кг, внутрішньоочеревинно), цисплатин (сумарно 16 мг/кг, внутрішньоочеревинно) та група одночасного введення.

При одночасному введенні тварини отримували цисплатин у дозі 2 мг/кг та паклітаксел у дозі 5 мг/кг один раз на тиждень протягом шести тижнів, що забезпечувало кумулятивне дозове навантаження 12 мг/кг для цисплатину та 30 мг/кг для паклітакселу. Обрана схема відповідала стандартним клінічним режимам паклітакселу 175 мг/м² і цисплатину 75 мг/м² при перерахунку за площею поверхні тіла. Рухову активність і координацію рухів оцінювали на 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120-ту добу за допомогою тестів Open Field та Rotarod із використанням запатентованого приладу для оцінки координації та м'язової витривалості.

Результати. У тварин, які отримували хіміотерапевтичні препарати, виявлено стійке зниження загальної рухової активності та координації рухів порівняно з інтактною групою. За умов введення паклітакселу моторні порушення формувалися з 7-ї доби, тоді як при застосуванні цисплатину уже з 1-ї доби. Найбільш виражені та тривалі зміни спостерігалися за умов одночасного введення паклітакселу й цисплатину та зберігалися протягом усього 120-добового періоду спостереження.

Висновки. Паклітаксел і цисплатин викликають тривалі рухові порушення в експериментальній моделі хіміотерапевтично індукованої периферичної нейропатії, а їх одночасне введення приводить до найтяжчих порушень координації та активності. Поведінкові тести Open Field і Rotarod є інформативними інструментами для оцінки часової динаміки та вираженості рухових розладів при нейротоксичності.

Для цитування:

Кулинич Г.Б., Геращенко С.Б., Островський М.М., Поливкан М.І. Експериментальна оцінка часової динаміки рухових порушень при нейропатії, індукованій паклітакселом, цисплатином та їх одночасним введенням. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т.34. № 1(58). С. 50-63. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-04>

Keywords:

chemotherapy-induced peripheral neuropathy, paclitaxel, cisplatin, motor deficits, Open Field test, Rotarod test, rat model.

For correspondence:

Kulynych Haliia Bohdanivna
Ivano-Frankivsk National Medical
University of the Ministry of Health
of Ukraine, Department of Histology,
Cytology and Embryology;
2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine,
76018;
e-mail: galija1979@ukr.net

© Kulynych H.B., Herashchenko S.B.,
Ostrovskiy M.M., Polyvkan M.I., 2026

ABSTRACT

Background. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is a common complication of anticancer therapy with taxane- and platinum-based agents and is accompanied by persistent motor impairments that significantly limit the body's functional capacity and reduce patients' quality of life. Despite the clinical significance of motor deficits, their temporal dynamics and severity under concurrent administration of paclitaxel and cisplatin remain insufficiently studied.

Purpose – to compare the temporal dynamics and severity of motor impairments in rats with chemotherapy-induced peripheral neuropathy following administration of paclitaxel, cisplatin, and their concurrent use over a 120-day observation period.

Materials and Methods. The study was conducted on adult male inbred white rats, divided into four groups: intact control, paclitaxel (cumulative dose 8 mg/kg, intraperitoneally), cisplatin (cumulative dose 16 mg/kg, intraperitoneally), and a combination group. In the combination group, animals received cisplatin at 2 mg/kg and paclitaxel at 5 mg/kg once weekly for six weeks, providing a cumulative dose of 12 mg/kg for cisplatin and 30 mg/kg for paclitaxel. This regimen corresponded to standard clinical protocols of paclitaxel (175 mg/m²) and cisplatin (75 mg/m²) when adjusted for body surface area. Motor activity and coordination were assessed on days 1, 7, 14, 28, 60, 90, and 120 using the Open Field and Rotarod tests with a patented device for evaluating coordination and muscle endurance.

Results. Chemotherapy-treated animals demonstrated persistent reductions in overall motor activity and coordination compared to the intact control group. Motor deficits developed from day 7 with paclitaxel, whereas cisplatin-induced impairments appeared as early as day 1. The most pronounced and long-lasting changes were observed under concurrent administration of paclitaxel and cisplatin, persisting throughout the 120-day observation period.

Conclusions. Paclitaxel and cisplatin induce long-term motor deficits in an experimental model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, with combined administration resulting in the most severe impairments of coordination and activity. Behavioral tests such as Open Field and Rotarod provide informative tools for assessing the temporal dynamics and severity of motor dysfunction in neurotoxicity models.

For citation:

Kulynych HB, Herashchenko SB, Ostrovskiy MM, Polyvkan MI. Experimental assessment of the temporal dynamics of motor impairments in neuropathy induced by paclitaxel, cisplatin, and their concomitant administration. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2026;34(1(58)):50-63. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-04>

ВСТУП

Хіміотерапевтично індукована периферична нейропатія (ХІПН) є одним із найпоширеніших ускладнень протипухлинної терапії та розвивається у значної кількості пацієнтів, які отримують паклітаксел або цисплатин. Формування ХІПН супроводжується поєднанням сенсорних, рухових, вегетативних і когнітивних розладів, що суттєво обмежують функціональну активність організму, порушують інтегративну регуляцію функцій та призводять до зниження якості життя [1, 2, 3, 4]. Попри те, що клінічна увага найчастіше зосереджена на сенсорних симптомах, саме рухові порушення нерідко стають причиною зниження повсякденної активності та підставою для корекції або припинення хіміотерапії [2, 5].

Рухові дефіцити при ХІПН проявляються дискоординацією рухів, зниженням м'язової витривалості, гіпокінезією та енергетичним дефіцитом із тенденцією

INTRODUCTION

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the most common complications of anticancer therapy and develops in a significant proportion of patients receiving paclitaxel or cisplatin. The development of CIPN is accompanied by a combination of sensory, motor, autonomic, and cognitive disorders that substantially limit functional activity, disrupt integrative regulation of bodily functions, and lead to a reduction in quality of life [1, 2, 3, 4]. Despite the fact that clinical attention is most often focused on sensory symptoms, motor impairments frequently become the cause of decreased daily activity and a reason for dose adjustment or discontinuation of chemotherapy [2, 5].

Motor deficits in CIPN manifest as impaired coordination, reduced muscular endurance, hypokinesia, and energy deficiency, with a tendency toward chronicity after completion of anticancer treatment [6, 7, 8]. Experimental evidence indicates that these disturbances

до хронізації після завершення протипухлинного лікування [6, 7, 8]. Дані експериментальних досліджень свідчать, що зазначені порушення пов'язані не лише з ураженням периферичних нервів, а й із залученням центральних регуляторних структур, зокрема мозочка, який відіграє ключову роль у контролі рухів, координації та підтриманні рівноваги [9, 10].

Експериментальне моделювання ХІПН ґрунтується на використанні різних схем введення хіміотерапевтичних препаратів, які відрізняються дозовими режимами, тривалістю експозиції та спектром нейротоксичних проявів. Моделі паклітаксел- та цисплатин-індукованої нейропатії дозволяють відтворювати як сенсорні, так і моторні порушення, однак характеризуються відмінною часовою динамікою їх формування. Зокрема, паклітаксел асоціюється з поступовим розвитком рухового дефіциту на тлі порушення аксонального транспорту та стабілізації мікротрубочок, тоді як цисплатин зумовлює більш раннє ураження нервових структур із залученням мітохондріальної дисфункції та нейрозапальних механізмів [1, 5, 6, 11].

Окрему наукову проблему становить одночасне застосування паклітакселу й цисплатину, яке широко використовується в клінічній онкології, проте залишається недостатньо вивченим у доклінічному аспекті, зокрема щодо рухової токсичності. Наявні дані свідчать про можливий синергізм нейротоксичних механізмів при комбінованому введенні цих препаратів, що може зумовлювати більш виражені та тривалі моторні порушення порівняно з монотерапією [4, 12, 13].

Наукова гіпотеза дослідження полягала в тому, що паклітаксел і цисплатин спричиняють різні за часом виникнення та ступенем вираженості рухові порушення, тоді як їхнє одночасне введення призводить до формування найбільш тяжкого та хронічного рухового дефіциту унаслідок сумарної нейротоксичної дії.

Мета роботи – провести порівняльну оцінку динаміки та вираженості рухових порушень у щурів за умов дії паклітакселу, цисплатину та їх одночасного введення протягом 120 діб.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 120 статевозрілих білих рандомбредних щурах-самцях масою 180–220 г, виведених у віварії Івано-Франківського національного медичного університету. Тварини утримувались у стандартних умовах (температура $21 \pm 2^\circ\text{C}$, вологість 55–60 %, 12-годинний світловий цикл) із вільним доступом до їжі та води. Перед початком експерименту проводили 7-денну адаптацію для усіх тварин.

До контрольної групи входили інтактні тварини, які не отримували жодних лікарських засобів та утримувалися в ідентичних умовах із експериментальними щурами ($n = 30$).

У другій групі ($n = 30$) нейротоксичність моделювали шляхом введення паклітакселу в дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно чотириразово через день (сумарна доза 8 мг/кг), відповідно до класичної експериментальної моделі Polomano та співавт. [14].

Тварини третьої групи ($n = 30$) отримували цисплатин у дозі 2 мг/кг внутрішньоочеревинно двічі на тиждень упродовж 4 тижнів; сумарна доза становила 16 мг/кг.

are associated not only with damage to peripheral nerves but also with the involvement of central regulatory structures, particularly the cerebellum, which plays a key role in motor control, coordination, and maintenance of balance [9, 10].

Experimental modeling of CIPN is based on the use of various chemotherapy administration regimens that differ in dosing schedules, duration of exposure, and the spectrum of neurotoxic manifestations. Models of paclitaxel- and cisplatin-induced neuropathy allow reproduction of both sensory and motor impairments; however, they are characterized by distinct temporal dynamics of their development. In particular, paclitaxel is associated with a gradual development of motor deficits against the background of impaired axonal transport and microtubule stabilization, whereas cisplatin causes earlier damage to neural structures involving mitochondrial dysfunction and neuroinflammatory mechanisms [1, 5, 6, 11].

A distinct scientific challenge is the concomitant use of paclitaxel and cisplatin, which is widely applied in clinical oncology but remains insufficiently studied in the preclinical context, particularly with regard to motor toxicity. Available data suggest a possible synergism of neurotoxic mechanisms during combined administration of these agents, which may lead to more pronounced and persistent motor impairments compared with monotherapy [4, 12, 13].

The scientific hypothesis of the study was that paclitaxel and cisplatin induce motor impairments that differ in time of onset and severity, whereas their concomitant administration results in the development of the most severe and chronic motor deficits due to cumulative neurotoxic effects.

Objective – to conduct a comparative assessment of the dynamics and severity of motor impairments in rats under exposure to paclitaxel, cisplatin, and their simultaneous administration over a 120-day period.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was conducted on 120 sexually mature male white random-bred rats weighing 180–220 g, bred in the vivarium of Ivano-Frankivsk National Medical University. Animals were housed under standard conditions (temperature $21 \pm 2^\circ\text{C}$, humidity 55–60%, 12-hour light/dark cycle) with free access to food and water. A 7-day acclimatization period was provided for all animals prior to the experiment.

The control group consisted of intact animals that did not receive any pharmacological agents and were maintained under identical conditions to the experimental rats ($n = 30$).

In the second group ($n = 30$), neurotoxicity was induced by intraperitoneal administration of paclitaxel at a dose of 2 mg/kg four times every other day (cumulative dose 8 mg/kg), according to the classical experimental model of Polomano et al. [14].

Animals of the third group ($n = 30$) received cisplatin at a dose of 2 mg/kg intraperitoneally twice weekly for four weeks; the cumulative dose was 16 mg/kg.

Комбіновану нейротоксичність відтворювали шляхом одночасного введення цисплатину та паклітакселу. Цисплатин вводили внутрішньоочередово в дозі 2 мг/кг (розчин підігрівали до 37°C безпосередньо перед ін'єкцією), а паклітаксел – внутрішньовенно у хвостову вену в дозі 5 мг/кг один раз на тиждень упродовж шести тижнів ($n = 30$). Сумарні дози становили 12 мг/кг для цисплатину та 30 мг/кг для паклітакселу.

Обрана схема одночасного введення забезпечувала кумулятивне дозове навантаження, зіставлюване зі стандартними клінічними режимами комбінованої хіміотерапії препаратами платини та таксанового ряду. Перерахунок доз виконано за принципом (еквівалентна доза для людини) із використанням коефіцієнтів площі поверхні тіла (K_m) для щура (6) та людини (37) відповідно до методики Reagan-Shaw та співавт. [15]. Модель комбінованої нейротоксичності застосовано з урахуванням експериментальних підходів, описаних Carozzi та співавт., із модифікацією режиму введення відповідно до завдань довготривалого дослідження [11].

Дослідження проводили у період з квітня по жовтень 2025 року. Експериментальні роботи розпочато 02 квітня 2025 року та завершено після досягнення максимального терміну спостереження – 120-ї доби.

Обрані режими дозування паклітакселу та цисплатину ґрунтувалися на даних попередніх доклінічних досліджень, у яких продемонстровано здатність цих схем відтворювати стійкі сенсомоторні та поведінкові прояви ХІПН без розвитку надмірної системної токсичності [3, 6, 7, 8].

Паклітаксел застосовували у кумулятивній дозі 8 мг/кг за схемою багаторазового введення, що є однією з найбільш поширених і валідованих моделей паклітаксел-індукованої нейропатії у гризунів і дозволяє відтворювати поступовий розвиток рухових порушень, асоційованих із порушенням аксонального транспорту та стабілізацією мікротрубочок [6, 8, 14]. Такий режим введення забезпечує формування хронічних нейротоксичних змін, релевантних клінічним спостереженням у пацієнтів, які отримують таксани.

Цисплатин вводили у кумулятивній дозі 16 мг/кг, що відповідає поширеним експериментальним моделям цисплатин-індукованої нейропатії та характеризується розвитком ранніх і стійких рухових порушень на тлі мітохондріальної дисфункції, оксидативного стресу та нейрозапальних процесів [1, 3, 4]. Запропонована схема дозволяє уникнути гострої системної токсичності та забезпечує тривале збереження нейрофункціональних змін.

Режим одночасного введення паклітакселу й цисплатину було сформовано з урахуванням клінічної практики комбінованої хіміотерапії та експериментальних даних про потенційний синергізм нейротоксичних механізмів при поєднаному застосуванні препаратів таксанового та платинового рядів. Обрані дози забезпечували формування більш вираженого та тривалого рухового дефіциту без летальності тварин, що дало змогу дослідити часову динаміку моторних порушень упродовж 120 діб спостереження [4, 12, 16].

Combined neurotoxicity was modeled by concomitant administration of cisplatin and paclitaxel. Cisplatin was administered intraperitoneally at a dose of 2 mg/kg (the solution was warmed to 37°C immediately prior to injection), while paclitaxel was administered intravenously via the tail vein at a dose of 5 mg/kg once weekly for six weeks ($n = 30$). The cumulative doses were 12 mg/kg for cisplatin and 30 mg/kg for paclitaxel.

The selected concomitant administration regimen provided a cumulative dose exposure comparable to standard clinical protocols of combined chemotherapy with platinum- and taxane-based agents. Dose conversion was performed according to the human equivalent dose principle using body surface area coefficients (K_m) for rats (6) and humans (37), following the methodology of Reagan-Shaw et al. [15]. The combined neurotoxicity model was applied taking into account experimental approaches described by Carozzi et al., with modification of the dosing regimen in accordance with the objectives of a long-term study [11].

The study was conducted from April to October 2025. Experimental procedures began on April 2, 2025, and were completed after reaching the maximum observation period of 120 days.

The selected dosing regimens of paclitaxel and cisplatin were based on data from previous preclinical studies demonstrating the ability of these protocols to reproduce persistent sensorimotor and behavioral manifestations of CIPN without the development of excessive systemic toxicity [3, 6, 7, 8].

Paclitaxel was administered at a cumulative dose of 8 mg/kg using a multiple-dose regimen, which is one of the most widely used and validated models of paclitaxel-induced neuropathy in rodents and allows reproduction of the gradual development of motor impairments associated with disrupted axonal transport and microtubule stabilization [6, 8, 14]. This dosing schedule ensures the formation of chronic neurotoxic changes relevant to clinical observations in patients receiving taxanes.

Cisplatin was administered at a cumulative dose of 16 mg/kg, corresponding to commonly used experimental models of cisplatin-induced neuropathy and characterized by the development of early and persistent motor impairments associated with mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammatory processes [1, 3, 4]. The proposed regimen avoids acute systemic toxicity and ensures long-term persistence of neurofunctional alterations.

The regimen of concomitant administration of paclitaxel and cisplatin was designed based on clinical practice of combination chemotherapy and experimental data indicating potential synergism of neurotoxic mechanisms when taxane- and platinum-based agents are used together. The selected doses ensured the development of more pronounced and long-lasting motor deficits without animal mortality, allowing investigation of the temporal dynamics of motor impairments over a 120-day observation period [4, 12, 16].

Differences in dosing regimens and routes of paclitaxel administration under monotherapy and concomitant administration with cisplatin were determined by pharmacokinetic, pharmacodynamic, and methodological features of CIPN modeling.

Відмінності у режимах дозування та шляхах введення паклітакселу за умов монотерапії та одночасного введення з цисплатиною зумовлені фармакокінетичними, фармакодинамічними та методичними особливостями моделювання ХІПН.

За умов монотерапії паклітаксел застосовували за схемою багаторазового введення у відносно низькій разовій дозі, що є типовим для доклінічних моделей паклітаксел-індукованої нейропатії і дозволяє відтворювати поступовий розвиток нейротоксичних змін без вираженої гострої системної токсичності. Такий режим забезпечує накопичення препарату в нервовій тканині та формування хронічних рухових порушень, характерних для клінічного перебігу ХІПН.

Для моделювання одночасного введення паклітакселу й цисплатину було обрано внутрішньовенний шлях введення паклітакселу, що зумовлено необхідністю забезпечення більш відтворюваної системної експозиції препарату, зменшення міжіндивідуальної варіабельності абсорбції та максимальної відповідності клінічному шляху введення таксанів. Внутрішньовенне введення паклітакселу у хвостову вену при одночасному введенні цитостатиків дозволяє точніше контролювати кумулятивне дозове навантаження та мінімізувати потенційні фармакокінетичні взаємодії, які можуть виникати при інших шляхах введення.

Крім того, використання різних шляхів введення в комбінованій схемі (внутрішньовенно для паклітакселу та внутрішньоочеревинно для цисплатину) спрямоване на зниження місцевої токсичності та уникнення надмірного подразнення тканин при повторних ін'єкціях, що має принципове значення для тривалого експерименту з багаторазовим введенням препаратів. Обраний підхід дозволив забезпечити стабільне виживання тварин, зберегти репрезентативність поведінкових показників і дослідити часову динаміку рухових порушень упродовж 120 діб спостереження.

Таким чином, відмінності у режимах дозування та шляхах введення паклітакселу зумовлені не лише фармакологічними властивостями препарату, а й необхідністю отримання відтворюваної та клінічно значущої нейротоксичності.

Рухові функції оцінювали на 1, 7, 14, 28, 60, 90 і 120-ту добу після введення за допомогою Open Field і Rotarod.

У цій роботі наведено базову характеристику рухових порушень, індукованих паклітакселом, цисплатиною та їх одночасним введенням.

Поведінкові тести

Тест Open Field проводили в пластиковій арені 100 × 100 см із стінками 40 см, поділеній на квадрати 10 × 10 см. Щурів розміщували в центрі арени та записували протягом 5 хвилин. Вимірювали загальну пройдену відстань (см), кількість перетинів ліній, кількість вертикальних стійок (rearing) і тривалість перебування в центральній і периферичній зонах (с). Дані аналізували за допомогою програмного забезпечення EthoVision XT (Noldus).

Тест Rotarod проводили з використанням приладу для визначення координації і витривалості піддослідних тварин [17], барабан діаметром 6 см обертався зі зростаючою швидкістю від 4 до 40 об/хв протягом

Under monotherapy conditions, paclitaxel was administered using a multiple-dose regimen at a relatively low single dose, which is typical for preclinical models of paclitaxel-induced neuropathy and allows gradual development of neurotoxic changes without marked acute systemic toxicity. This regimen promotes accumulation of the drug in nervous tissue and formation of chronic motor impairments characteristic of the clinical course of CIPN.

For modeling concomitant administration of paclitaxel and cisplatin, the intravenous route of paclitaxel administration was selected to ensure more reproducible systemic exposure, reduce interindividual variability in absorption, and maximize correspondence with the clinical route of taxane administration. Intravenous administration of paclitaxel via the tail vein during concomitant cytostatic treatment allows more precise control of cumulative dose exposure and minimizes potential pharmacokinetic interactions that may arise with other routes of administration.

In addition, the use of different routes of administration in the combined regimen (intravenous for paclitaxel and intraperitoneal for cisplatin) was aimed at reducing local toxicity and avoiding excessive tissue irritation during repeated injections, which is critically important for long-term experiments involving multiple administrations. This approach ensured stable animal survival, preserved the representativeness of behavioral outcomes, and enabled assessment of the temporal dynamics of motor impairments over a 120-day observation period.

Thus, differences in paclitaxel dosing regimens and routes of administration were determined not only by the pharmacological properties of the drug but also by the need to obtain reproducible and clinically relevant neurotoxicity.

Motor functions were assessed on days 1, 7, 14, 28, 60, 90, and 120 after administration using the Open Field and Rotarod tests.

This study presents a basic characterization of motor impairments induced by paclitaxel, cisplatin, and their concomitant administration.

Behavioral tests

The Open Field test was conducted in a plastic arena measuring 100 × 100 cm with 40-cm-high walls, divided into 10 × 10 cm squares. Rats were placed in the center of the arena and recorded for 5 minutes. The following parameters were measured: total distance traveled (cm), number of line crossings, number of vertical rearings, and time spent in the central and peripheral zones (s). Data were analyzed using EthoVision XT software (Noldus).

The Rotarod test was performed using a device designed to assess coordination and endurance of experimental animals [17]. The rod (6 cm in diameter) rotated at an accelerating speed from 4 to 40 rpm over 5 minutes. The outcome measure was latency to fall (s).

5 хвилин. Показником був час до падіння (с). Щурів тренували протягом 3-х днів перед базовим тестуванням. Час до падіння фіксували в трьох спробах на сесію з 5-хвилинним відпочинком між спробами. Для аналізу використовували середнє значення.

Статистичний аналіз

Дані представлено як середнє $\pm$ стандартна похибка середнього (SEM). Для порівняння груп використано двофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) із пост-хок тестом Тьюкі для оцінки ефектів лікування та часу. Аналіз проводили за допомогою Python (версія 3.8) і Statistica 6.0. Рівень значущості встановлено на $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Тест Open Field

Інтактні контрольні щури демонстрували стабільну рухову активність із базовою пройденою відстанню 2700 ± 155 см і 29 ± 3 вертикальними стійками. Щури, які отримували паклітаксел, мали значне зниження пройденої відстані (1950 ± 120 см, $p < 0,01$) і кількості стійок (18 ± 2 , $p < 0,01$) з 7-ї доби, що зберігалось до 120-ї доби (1900 ± 115 см, $p < 0,01$). У групі, яка отримувала цисплатин – порушення з'явилися раніше (1-ша доба: 1850 ± 125 см, $p < 0,01$; 16 ± 2 стійки, $p < 0,01$) і зберігалися до 120-ї доби (1800 ± 110 см, $p < 0,01$). Група з одночасним введенням цисплатину та паклітакселу показала найвираженіші порушення (1-ша доба: 1500 ± 100 см, $p < 0,001$; 12 ± 1 стійка, $p < 0,001$; 120-та доба: 1450 ± 95 см, $p < 0,001$). Тривалість перебування в центральній зоні зменшилася в групах із хіміотерапією, що вказує на тривожноподібну поведінку (контроль: 33 ± 4 с; комбінація: 14 ± 2 с, $p < 0,05$).

Тест Rotarod

Інтактні контрольні тварини зберігали стабільну продуктивність із базовим часом до падіння $160,3 \pm 21,5$ с. Незначні коливання спостерігалися: $133,3 \pm 15,1$ с (1-ша доба), $143,6 \pm 16,7$ с (7-ма доба), $138,4 \pm 22,2$ с (14-та доба), $153,7 \pm 12,6$ с (28-ма доба), $124,5 \pm 19,6$ с (60-та доба), $140,8 \pm 16,0$ с (90-та доба) і $144,7 \pm 17,7$ с (120-та доба; $p > 0,05$ порівняно з базовим). Щури, які отримували паклітаксел, показали значне зниження часу до падіння з 7-ї доби ($110,5 \pm 9,4$ с, $p < 0,01$), погіршуючись до $87,6 \pm 8,1$ с на 120-ту добу ($p < 0,001$). Група, яка отримувала цисплатин, мала порушення з 1-ї доби ($100,8 \pm 8,9$ с, $p < 0,01$), які зберігалися до 120-ї доби ($82,4 \pm 7,7$ с, $p < 0,001$). Група одночасного введення цисплатину та паклітакселу продемонструвала найвираженіші дефіцити: з 1-ї доби ($77,2 \pm 7,1$ с, $p < 0,001$) до $67,8 \pm 6,4$ с на 120-ту добу ($p < 0,001$). Двофакторний ANOVA показав значні ефекти лікування ($F(4,356) = 52,4$, $p < 0,001$) і часу ($F(6,356) = 36,2$, $p < 0,001$).

Статистично значущі міжгрупові відмінності та часові ефекти подано графічно на відповідних рисунках із використанням умовних позначень. У тексті наведено лише якісну характеристику змін і їхню динаміку.

Rats were trained for 3 days prior to baseline testing. Latency to fall was recorded in three trials per session with a 5-minute rest interval between trials. The mean value was used for analysis.

Statistical analysis

Data are presented as mean $\pm$ standard error of the mean (SEM). Group comparisons were performed using two-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc test to evaluate the effects of treatment and time. Statistical analysis was conducted using Python (version 3.8) and Statistica 6.0. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Open Field test

Control rats demonstrated stable locomotor activity, with a baseline total distance traveled of 2700 ± 155 cm and 29 ± 3 vertical rearings. Rats treated with paclitaxel showed a significant reduction in total distance traveled (1950 ± 120 cm, $p < 0.01$) and number of rearings (18 ± 2 , $p < 0.01$) starting from day 7, which persisted until day 120 (1900 ± 115 cm, $p < 0.01$). In the cisplatin group, impairments appeared earlier (day 1: 1850 ± 125 cm, $p < 0.01$; 16 ± 2 rearings, $p < 0.01$) and remained evident through day 120 (1800 ± 110 cm, $p < 0.01$). The simultaneous administration group exhibited the most pronounced impairments (day 1: 1500 ± 100 cm, $p < 0.001$; 12 ± 1 rearings, $p < 0.001$; day 120: 1450 ± 95 cm, $p < 0.001$). Time spent in the central zone decreased in all chemotherapy-treated groups, indicating anxiety-like behavior (control: 33 ± 4 s; simultaneous administration group: 14 ± 2 s, $p < 0.05$).

Rotarod Test

Control rats maintained stable performance, with a baseline latency to fall of 160.3 ± 21.5 s. Minor fluctuations were observed over time: 133.3 ± 15.1 s (day 1), 143.6 ± 16.7 s (day 7), 138.4 ± 22.2 s (day 14), 153.7 ± 12.6 s (day 28), 124.5 ± 19.6 s (day 60), 140.8 ± 16.0 s (day 90), and 144.7 ± 17.7 s (day 120), with no statistically significant differences compared with baseline ($p > 0.05$). Rats treated with paclitaxel demonstrated a significant reduction in latency to fall starting from day 7 (110.5 ± 9.4 s, $p < 0.01$), which further deteriorated to 87.6 ± 8.1 s by day 120 ($p < 0.001$). The cisplatin group exhibited impairments from day 1 (100.8 ± 8.9 s, $p < 0.01$), which persisted through day 120 (82.4 ± 7.7 s, $p < 0.001$). The simultaneous administration group showed the most severe deficits, beginning on day 1 (77.2 ± 7.1 s, $p < 0.001$) and declining to 67.8 ± 6.4 s by day 120 ($p < 0.001$). Two-way ANOVA revealed significant main effects of treatment ($F(4,356) = 52.4$, $p < 0.001$) and time ($F(6,356) = 36.2$, $p < 0.001$).

Statistically significant intergroup differences and time-dependent effects are presented graphically in the corresponding figures using conventional symbols. The text provides only a qualitative description of the observed changes and their dynamics.

У групах, що отримували хіміотерапевтичні препарати, у тестах Open Field та Rotarod формувалися зниження рухової функції, які виникали з ранніх термінів і зберігалися до 120-ї доби спостереження. Найбільш виражені та тривалі зміни фіксували у групі одночасного введення паклітакселу й цисплатину, що відображало посилений нейротоксичний вплив при одночасному введенні препаратів і підтверджувалося статистично значущими міжгруповими відмінностями, наведеними на рисунках.

Динаміка пройденої відстані у тесті Open Field у щурів інтактної контрольної, паклітаксelloвої, цисплатинової та групи паклітаксел + цисплатин упродовж 120 діб спостереження (рис. 1).

Persistent motor impairments developed in all groups receiving chemotherapeutic agents in both the Open Field and Rotarod tests. These impairments emerged at early time points and persisted throughout the 120-day observation period. The most pronounced and long-lasting alterations were observed in the group receiving simultaneous administration of paclitaxel and cisplatin, reflecting an enhanced neurotoxic effect of simultaneous administration, as confirmed by statistically significant intergroup differences presented in the figures. Dynamics of total distance traveled in the Open Field test

in control, paclitaxel-treated, and cisplatin-treated rats over the 120-day observation period (fig. 1).

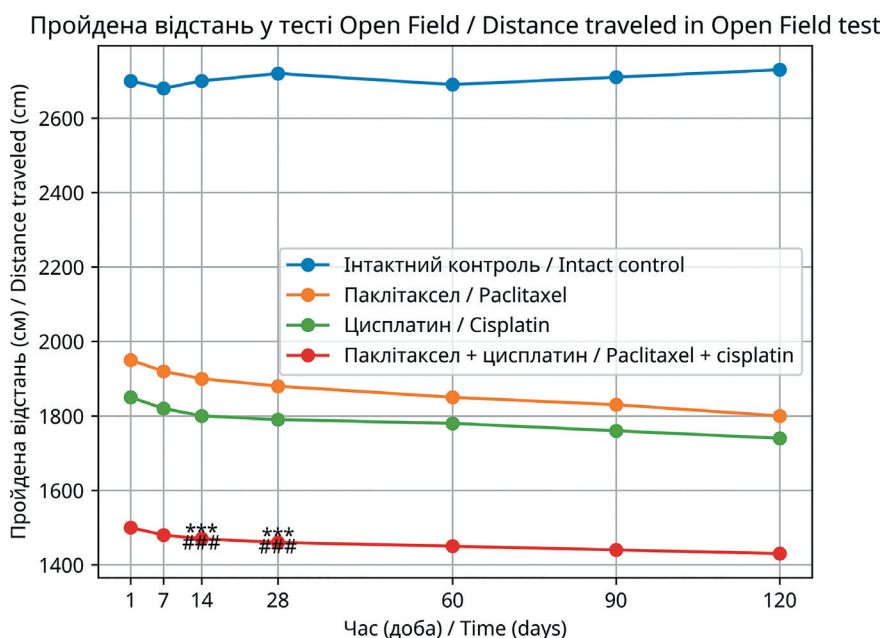


Рис. 1. Пройдена відстань у тесті Open Field у різних експериментальних групах у часовій динаміці
Fig. 1. Total distance traveled in the Open Field test in different experimental groups over time

Дані подано як середнє $\pm$ SEM. *** $p < 0,001$ порівняно з інтактною контрольною групою; ### $p < 0,01$ порівняно з групами монотерапії паклітакселом і цисплатином та групою паклітаксел + цисплатин (двофакторний ANOVA з пост-хок тестом Тьюкі).

У групі паклітаксел + цисплатин спостерігалось найвираженіше та стійке зниження пройденої відстані в тесті Open Field, яке формувалося з ранніх термінів і зберігалося до завершення експерименту.

Контрольні та експериментальні тварини демонстрували стабільні показники рухової активності (приблизно 2600–2700 см), тоді як у групах, що отримували хіміотерапевтичні препарати, спостерігалось достовірне зниження пройденої відстані, яке виникало з ранніх термінів і зберігалося до кінця експерименту. Найвираженіше зниження активності відзначали у групі одночасного введення хіміопрепаратів, де середні значення не перевищували 1500 см ($p < 0,001$ порівняно з інтактним контролем).

Час до падіння у тесті Rotarod у щурів інтактної контрольної, паклітаксelloвої, цисплатинової та групи паклітаксел + цисплатин упродовж 120 діб спостереження подано на рис. 2.

Data are presented as mean $\pm$ SEM. *** $p < 0.001$ compared with the intact control group; ### $p < 0.01$ compared with the paclitaxel monotherapy, cisplatin monotherapy, and paclitaxel + cisplatin groups (two-way ANOVA with Tukey's post hoc test).

In the paclitaxel + cisplatin group, the most pronounced and persistent reduction in the distance traveled in the Open Field test was observed, developing at early time points and persisting until the end of the experiment.

Control and experimental animals exhibited stable locomotor activity values (approximately 2600–2700 cm), whereas rats receiving chemotherapeutic agents showed a significant reduction in distance traveled that appeared early and persisted throughout the experiment. The most marked decrease in locomotor activity was observed in the simultaneous administration group, where mean values did not exceed 1500 cm ($p < 0.001$ compared with control).

Latency to fall in the Rotarod test in control, paclitaxel-treated, cisplatin-treated, and simultaneous administration groups over the 120-day observation period (fig. 2).

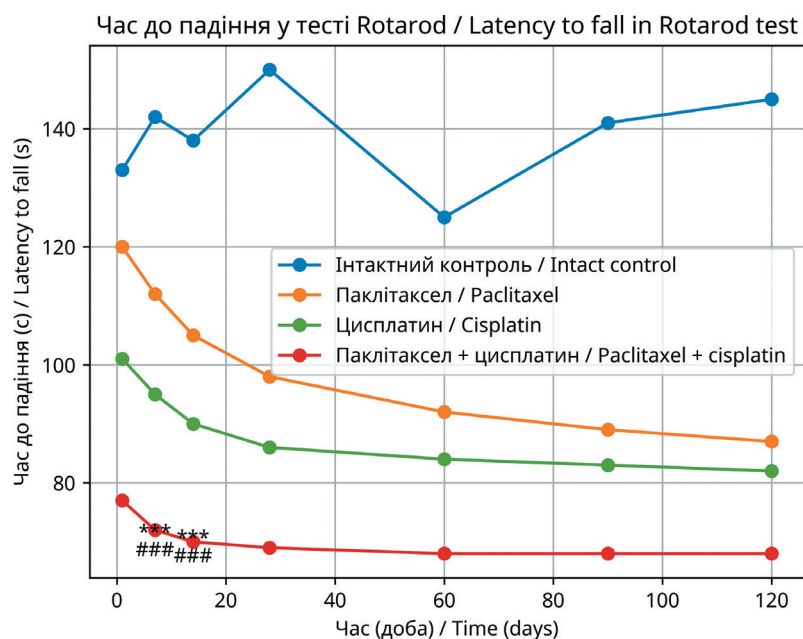


Рис. 2. Час до падіння в тесті Rotarod у різних експериментальних групах у часовій динаміці
Fig. 2. Latency to fall in the Rotarod test in different experimental groups over time

Дані подано як середнє $\pm$ SEM. *** $p < 0,001$ порівняно з інтактною контрольною групою; ## $p < 0,01$ порівняно з групами монотерапії паклітакселом і цисплатином та групою паклітаксел + цисплатин (двофакторний ANOVA з пост-хок тестом Тьюкі).

Найбільш виражене зниження часу до падіння в тесті Rotarod спостерігали у групі одночасного введення на 14-ту–28-му добу, де показники були нижчими, ніж у групах монотерапії паклітакселом і цисплатином.

Контрольні тварини зберігали високі показники координації рухів і м'язової витривалості (середній час до падіння 140–160 с). Паклітаксел і цисплатин зумовлювали поступове зниження цього показника, що було статистично значущим ($p < 0,01$), а в групі з одночасним введенням призводило до найвираженішого дефіциту (з $77,2 \pm 7,1$ с на 1-шу добу до $67,8 \pm 6,4$ с на 120-ту добу; $p < 0,001$ порівняно з контролем). Ці дані підтверджують наявність стійких рухових порушень у моделях хіміотерапевтичної нейропатії.

Data are presented as mean $\pm$ SEM. *** $p < 0.001$ compared with the intact control group; ## $p < 0.01$ compared with the paclitaxel and cisplatin monotherapy groups as well as the paclitaxel + cisplatin group (two-way ANOVA with Tukey's post hoc test).

The most pronounced reduction in latency to fall in the Rotarod test was observed in the simultaneous administration group at days 14–28, where values were lower than those in the paclitaxel and cisplatin monotherapy groups.

Control animals maintained high levels of motor coordination and muscle endurance (mean latency to fall 140–160 s). Paclitaxel and cisplatin induced a gradual and statistically significant decrease in this parameter ($p < 0.01$), while simultaneous administration resulted in the most severe deficit, ranging from 77.2 ± 7.1 s on day 1 to 67.8 ± 6.4 s on day 120 ($p < 0.001$ compared with control). These data confirm the presence of persistent motor impairments in experimental models of chemotherapy-induced neuropathy.

ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження підтверджує, що хіміотерапевтичні препарати паклітаксел, цисплатин і їхнє одночасне введення викликають виражені та тривалі рухові порушення в експериментальній моделі ХІПН. Зниження загальної рухової активності в тесті Open Field і погіршення координації та м'язової витривалості в тесті Rotarod відображають нейротоксичний вплив протипухлинних агентів, що узгоджується з даними попередніх доклінічних досліджень [6, 7, 8].

Отримані нами результати узгоджуються з експериментальними даними, згідно з якими паклітаксел і цисплатин спричиняють виражену рухову токсичність, що проявляється зниженням локомоторної активності, порушенням координації рухів і м'язової витривалості. У моделях на гризунах показано,

DISCUSSION

Our study confirms that the chemotherapeutic agents paclitaxel, cisplatin, and their concomitant administration induce pronounced and long-lasting motor impairments in an experimental model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). A reduction in overall locomotor activity in the Open Field test and deterioration of coordination and muscular endurance in the Rotarod test reflect the neurotoxic effects of anticancer agents and are consistent with data from previous preclinical studies [6, 7, 8].

The results obtained are in agreement with experimental evidence demonstrating that paclitaxel and cisplatin cause marked motor toxicity manifested by decreased locomotor activity, impaired motor coordination, and reduced muscular endurance. Rodent

що паклітаксел-індуковані рухові порушення мають відтермінований характер і наростають упродовж кількох тижнів після введення, тоді як цисплатин зумовлює більш ранні та стабільні дефіцити рухової функції. Ці зміни пов'язують із порушенням аксонального транспорту, мітохондріальною дисфункцією та активацією нейрозапальних механізмів [1, 3, 11].

Водночас дані щодо одночасного застосування паклітакселу й цисплатину залишаються обмеженими. У нашому дослідженні саме одночасне введення препаратів призводило до найбільш виражених і тривалих рухових порушень, які зберігалися до 120-ї доби спостереження. Це розширює наявні уявлення про рухову токсичність при ХІПН і свідчить, що комбіновані режими хіміотерапії формують більш тяжкий руховий фенотип порівняно з монотерапією, що має принципове значення для інтерпретації клінічних рухових ускладнень у пацієнтів [4, 12].

Контрольні тварини зберігали стабільні поведінкові показники впродовж усього періоду спостереження, що дозволяє виключити істотний вплив маніпуляційного стресу або повторного тестування. Натомість у групах, які отримували хіміотерапію, формувалися порушення координації та активності, причому одночасне введення паклітакселу й цисплатину супроводжувалося найтяжчими та найтривалішими порушеннями. Ймовірно, це зумовлено синергетичною нейротоксичною дією препаратів, що включає аксональну дегенерацію, порушення аксонального транспорту, мітохондріальну дисфункцію та нейрозапалення [3, 11, 18]. Подібні процеси детально вивчено також у моделях оксалиплатин-індукованої нейропатії [19].

Узагальнений аналіз отриманих результатів засвідчив суттєве порушення рухових функцій у щурів унаслідок тривалого застосування хіміотерапевтичних препаратів. Це підтверджується розвитком гіпокінезії в тесті Open Field та дискоординацією рухів у тесті Rotarod, що узгоджується з даними інших експериментальних досліджень [8, 20].

Зниження показників у тесті Open Field відображає не лише пригнічення рухової активності, а й зміну поведінкових реакцій, зокрема зменшення дослідницької активності та формування тривожноподібних проявів. Подібні зміни описані в експериментальних моделях ХІПН і пов'язуються з поєднанням сенсорних, моторних та автономних порушень [3, 21].

Тест Rotarod, як валідований метод оцінки координації рухів і м'язової витривалості, дозволив виявити чіткі та відтворювані дефіцити моторної функції. Отримані результати узгоджуються з даними про залучення не лише периферичних нервів, а й центральних структур, зокрема мозочка, який відіграє ключову роль у контролі рухів, координації та рівноваги [9, 10]. Тривале збереження зниженого часу до падіння до 120-ї доби свідчить про стійкий характер рухових порушень при ХІПН.

Сучасні клінічні й експериментальні огляди вказують, що рухові порушення при ХІПН часто залишаються недооціненими порівняно із сенсорними симптомами, хоча саме вони істотно обмежують функціональну активність і якість життя пацієнтів та можуть впливати на толерантність до хіміотерапії [2, 4]. У цьому контексті застосування стандартизованих

моделей мають показати, що паклітаксел-індуковані моторні порушення мають затриманий настрів і поступово погіршуються протягом кількох тижнів після введення, тоді як цисплатин викликає більш ранні та стабільні моторні дефіцити. Ці зміни пов'язують із порушенням аксонального транспорту, мітохондріальною дисфункцією та активацією нейрозапальних механізмів [1, 3, 11].

А в той же час, дані про одночасне застосування паклітакселу й цисплатину залишаються обмеженими. У нашому дослідженні саме одночасне введення препаратів призводило до найбільш виражених і тривалих моторних порушень, які зберігалися до 120-ї доби спостереження. Ці дані розширюють наше розуміння моторної токсичності при ХІПН і свідчать, що комбіновані режими хіміотерапії викликають більш тяжкий моторний фенотип порівняно з монотерапією, що має фундаментальне значення для інтерпретації клінічних моторних ускладнень у пацієнтів [4, 12].

Контрольні тварини зберігали стабільні поведінкові параметри протягом усього періоду спостереження, що дозволяє виключити істотний вплив маніпуляційного стресу або повторного тестування. Натомість у групах, які отримували хіміотерапію, формувалися порушення координації та активності, причому одночасне введення паклітакселу й цисплатину супроводжувалося найтяжчими та найтривалішими порушеннями. Ймовірно, це зумовлено синергетичною нейротоксичною дією препаратів, що включає аксональну дегенерацію, порушення аксонального транспорту, мітохондріальну дисфункцію та нейрозапалення [3, 11, 18]. Подібні процеси детально вивчено також у моделях оксалиплатин-індукованої нейропатії [19].

Інтегрований аналіз отриманих результатів продемонстрував суттєве порушення моторної функції у щурів унаслідок тривалого застосування хіміотерапевтичних препаратів. Це підтверджується розвитком гіпокінезії в тесті Open Field та дискоординацією рухів у тесті Rotarod, що узгоджується з даними інших експериментальних досліджень [8, 20].

Зниження показників у тесті Open Field відображає не лише пригнічення рухової активності, а й зміну поведінкових реакцій, зокрема зменшення дослідницької активності та формування тривожноподібних проявів. Подібні зміни описані в експериментальних моделях ХІПН і пов'язуються з поєднанням сенсорних, моторних та автономних порушень [3, 21].

Тест Rotarod, як валідований метод оцінки координації рухів і м'язової витривалості, дозволив виявити чіткі та відтворювані дефіцити моторної функції. Отримані результати узгоджуються з даними про залучення не лише периферичних нервів, а й центральних структур, зокрема мозочка, який відіграє ключову роль у контролі рухів, координації та рівноваги [9, 10]. Тривале збереження зниженого часу до падіння до 120-ї доби свідчить про стійкий характер рухових порушень при ХІПН.

Сучасні клінічні й експериментальні огляди вказують, що рухові порушення при ХІПН часто залишаються недооціненими порівняно із сенсорними симптомами, хоча саме вони істотно обмежують функціональну активність і якість життя пацієнтів та можуть впливати на толерантність до хіміотерапії [2, 4]. У цьому контексті застосування стандартизованих

поведінкових тестів Open Field і Rotarod є доцільним інструментом комплексної функціональної оцінки нейротоксичності в доклінічних моделях.

Виявлені у нашій роботі стійкі порушення координації рухів і м'язової витривалості узгоджуються з клінічними спостереженнями, згідно з якими у пацієнтів із ХІПН описано тривале зниження функціонального статусу та підвищену частоту падінь, що зберігаються місяцями й роками після завершення хіміотерапії [4, 5]. За різними даними, частота падінь у цієї категорії пацієнтів може сягати 20–30 %, а глобальна поширеність хронічної больової форми ХІПН є значною за результатами недавнього метааналізу, що добре корелює з виявленим у нашому дослідженні хронічним зниженням рухової активності та координації рухів упродовж 120 днів експерименту [22].

Таким чином, використання стандартизованих поведінкових тестів Open Field та Rotarod у доклінічних моделях дозволяє об'єктивно виявляти та кількісно оцінювати ключові функціональні порушення, характерні для ХІПН, що узгоджується з сучасними рекомендаціями щодо оцінки ХІПН, включаючи різні вікові групи [23]. Отже, є доцільним інструментом для оцінки потенційної ефективності нейропротекторних стратегій, спрямованих на зменшення рухових дефіцитів у клінічній практиці. Подальші дослідження мають бути спрямовані на інтеграцію поведінкових, морфологічних і біохімічних підходів для глибшого розуміння патогенезу ХІПН і розроблення ефективних терапевтичних стратегій [3, 13, 18].

Обмеженнями дослідження є відсутність паралельного морфологічного та біохімічного аналізу, зокрема оцінки маркерів оксидативного стресу та нейрофіламентів легкого ланцюга як перспективного біомаркера тяжкості ХІПН [24], що не дозволяє безпосередньо співвіднести поведінкові порушення з молекулярними механізмами ушкодження. Крім того, у роботі не наведено результати сенсорних і рефлексорних тестів, що обмежує інтерпретацію рухових порушень без урахування больового компонента ХІПН. Але ці аспекти є предметом окремих публікацій [20] та подальших досліджень.

Також слід враховувати, що експериментальна модель на щурах може не повністю відтворювати всі аспекти ХІПН у людини.

ВИСНОВКИ

В експериментальній моделі хіміотерапевтично індукованої периферичної нейропатії паклітаксел і цисплатин спричиняють стійкі рухові порушення, що проявляються достовірним зниженням рухової активності в тесті Open Field та погіршенням координації й м'язової витривалості в тесті Rotarod. Паклітаксел-індукований руховий дефіцит формується з 7-ї доби, тоді як при застосуванні цисплатину порушення з'являються вже з 1-ї доби та зберігаються протягом усього 120-добового періоду спостереження.

Одночасне введення паклітакселу й цисплатину призводить до найбільш вираженого та тривалого рухового дефіциту, що характеризується максимальним зниженням пройденої відстані в тесті Open Field (≈ 1500 см) і часу до падіння в тесті Rotarod (≈ 70 с) з персистенцією до 120-ї доби експерименту.

The persistent impairments in motor coordination and muscular endurance identified in this study are consistent with clinical observations reporting long-term reductions in functional status and an increased incidence of falls in patients with CIPN, persisting for months or years after completion of chemotherapy [4, 5]. According to various reports, the incidence of falls in this patient population may reach 20–30%, and the global prevalence of chronic painful CIPN is substantial according to a recent meta-analysis, which correlates well with the chronic reduction in motor activity and coordination observed in our study over the 120-day experimental period [22].

Thus, the use of standardized behavioral tests such as the Open Field and Rotarod in preclinical models enables objective detection and quantitative assessment of key functional impairments characteristic of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN), which is consistent with current recommendations for CIPN assessment across different age groups [23]. Therefore, these tests represent an appropriate tool for evaluating the potential effectiveness of neuroprotective strategies aimed at reducing motor deficits in clinical practice. Further research should focus on integrating behavioral, morphological, and biochemical approaches to achieve a deeper understanding of the pathogenesis of CIPN and to develop effective therapeutic strategies [3, 13, 18].

The limitations of the study include the absence of parallel morphological and biochemical analyses, particularly the assessment of oxidative stress markers and neurofilament light chain as a promising biomarker of CIPN severity, which does not allow for a direct correlation between behavioral impairments and the underlying molecular mechanisms of injury [24]. In addition, the present work does not report the results of sensory and reflex tests, which limits interpretation of motor impairments without consideration of the pain component of CIPN. However, these aspects are the subject of separate publications and ongoing investigations [20].

It should also be taken into account that the experimental rat model may not fully reproduce all aspects of CIPN in humans.

CONCLUSIONS

In an experimental model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, paclitaxel and cisplatin cause persistent motor impairments manifested by a significant reduction in locomotor activity in the Open Field test and impaired coordination and muscle endurance in the Rotarod test. Paclitaxel-induced motor deficits develop from day 7, whereas cisplatin administration leads to early motor impairment appearing as early as day 1 and persisting throughout the entire 120-day observation period.

Concurrent administration of paclitaxel and cisplatin results in the most pronounced and long-lasting motor deficit, characterized by a maximal reduction in the distance traveled in the Open Field test (≈ 1500 cm) and latency to fall in the Rotarod test (≈ 70 s), with persistence up to day 120 of the experiment.

Двофакторний ANOVA підтвердив наявність достовірних міжгрупових відмінностей і значущого часового ефекту. Поведінкові тести Open Field і Rotarod є інформативними методами функціональної оцінки рухових порушень у моделі хіміотерапевтично індукованої нейропатії.

Отримані дані свідчать, що комбіновані режими хіміотерапії препаратами таксанового та платинового рядів формують більш тяжкий і хронічний руховий фенотип порівняно з монотерапією, що має клінічне значення з огляду на ризик порушень ходи, рівноваги та падінь у онкологічних пацієнтів.

Отримані результати створюють експериментальне підґрунтя для подальших досліджень морфологічних і молекулярних механізмів рухової нейротоксичності та оцінки потенційних нейропротекторних підходів.

Two-way ANOVA confirmed the presence of significant intergroup differences and a significant time effect. The Open Field and Rotarod behavioral tests proved to be informative methods for the functional assessment of motor impairments in a model of chemotherapy-induced neuropathy.

The obtained data indicate that combined chemotherapy regimens with taxane- and platinum-based agents produce a more severe and chronic motor phenotype compared with monotherapy, which is clinically relevant in view of the increased risk of gait disturbances, balance impairment, and falls in oncology patients.

The results provide an experimental basis for further investigation of the morphological and molecular mechanisms underlying motor neurotoxicity and for the evaluation of potential neuroprotective approaches.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cavaletti G., Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018. Vol. 19, № 2. P. 113–121. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.141>
2. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., Cavaletti G., Chauhan C., Hertz D.L., et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020. Vol. 38. P. 3325–3348. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
3. Starobova H., Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017. Vol. 10. P. 174. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
4. Cavaletti G., Alberti P., Frigeni B., Piatti M., Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011. Vol. 13, №2. P. 180–190. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0108-3>
5. Winters-Stone K.M., Horak F., Jacobs P.G., Trubowitz P., Dieckmann N.F., Stoyles S., et al. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35. P. 2604–2612. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3552>
6. Boehmerle W., Huehnchen P., Lin Lin Lee S., Christoph H., Endres M. TRPV4 inhibition prevents paclitaxel-induced neurotoxicity in preclinical models. *Experimental Neurology*. 2018. Vol. 306. P. 64–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.04.014>
7. Flatters S.J.L., Dougherty P.M., Colvin L.A. Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2017. Vol. 119, №4. P. 737–749. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aex229>
8. Farombi E.O., Awogbindin I.O., Farombi T.H., Oladele J.O., Izomoh E.R., Aladelokun O.B., et al. Neuroprotective role of kolaviron in striatal redo-inflammation associated with rotenone model of Parkinson's disease. *NeuroToxicology*. 2019. Vol. 73. P. 132–141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.03.005>
9. Kim L.H., Heck D.H., Sillitoe R.V. Cerebellar functions beyond movement and learning. *Annual Review of Neuroscience*. 2024. Vol. 47. P. 145–166. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100423-104943>
10. Mastrangelo S., Peruzzi L., Guido A., Iuvone L., Attinà G., Romano A., et al. The role of the cerebellum in advanced cognitive processes in children. *Biomedicine*. 2024. Vol. 12, № 8. P. 1707. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine12081707>
11. Carozzi V.A., Chiorazzi A., Canta A., Oggioni N., Gilardini A., Rodriguez-Menendez V., et al. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *European Journal of Cancer*. 2009. Vol. 45, №4. P. 656–665. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.038>
12. Mizrahi D., Park S.B., Li T., Timmins H.C., Trinh T., Au K., et al. Hemoglobin, body mass index, and age as risk factors for paclitaxel- and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, №2. P. e2036695. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36695>
13. Mattar M., Umutoni F., Hassan M.A., Wamburu M.W., Turner R., Patton J.S., et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Recent Update on Pathophysiology and Treatment. *Life*. 2024. Vol. 14, №8. P. 991. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14080991>
14. Polomano R.C., Mannes A.J., Clark U.S., Bennett G.J. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic

REFERENCES

1. Cavaletti G., Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2018;19(2):113–21. DOI: <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.141>
2. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:3325–48. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
3. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2017;10:174. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
4. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Current Treatment Options in Neurology*. 2011;13(2):180–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11940-010-0108-3>
5. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S, et al. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:2604–12. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.3552>
6. Boehmerle W, Huehnchen P, Lin Lin Lee S, Christoph H, Endres M. TRPV4 inhibition prevents paclitaxel-induced neurotoxicity in preclinical models. *Experimental Neurology*. 2018;306:64–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.04.014>
7. Flatters SJL, Dougherty PM, Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*. 2017;119(4):737–49. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aex229>
8. Farombi EO, Awogbindin IO, Farombi TH, Oladele JO, Izomoh ER, Aladelokun OB, et al. Neuroprotective role of kolaviron in striatal redo-inflammation associated with rotenone model of Parkinson's disease. *NeuroToxicology*. 2019;73:132–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.03.005>
9. Kim LH, Heck DH, Sillitoe RV. Cerebellar functions beyond movement and learning. *Annual Review of Neuroscience*. 2024;47:145–66. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-100423-104943>
10. Mastrangelo S, Peruzzi L, Guido A, Iuvone L, Attinà G, Romano A, et al. The role of the cerebellum in advanced cognitive processes in children. *Biomedicine*. 2024;12(8):1707. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine12081707>
11. Carozzi VA, Chiorazzi A, Canta A, Oggioni N, Gilardini A, Rodriguez-Menendez V, et al. Effect of the chronic combined administration of cisplatin and paclitaxel in a rat model of peripheral neurotoxicity. *European Journal of Cancer*. 2009;45(4):656–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.038>
12. Mizrahi D, Park SB, Li T, Timmins HC, Trinh T, Au K, et al. Hemoglobin, body mass index, and age as risk factors for paclitaxel- and oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e2036695. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36695>
13. Mattar M, Umutoni F, Hassan MA, Wamburu MW, Turner R, Patton JS, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Recent Update on Pathophysiology and Treatment. *Life*. 2024;14(8):991. DOI: <https://doi.org/10.3390/life14080991>
14. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the

- drug, paclitaxel. *Pain*. 2001. Vol. 94 №3. P. 293–304. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00363-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00363-3)
15. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*. 2007. Vol. 22, №3. P. 659–661. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
 16. Cavaletti G., Alberti P., Canta A., Carozzi V., Cherchi L., Chiorazzi A., et al. Translation of paclitaxel-induced peripheral neurotoxicity from mice to patients: the importance of model selection. *Pain*. 2024. Vol. 165, 11. P. 2482–2493. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003268>
 17. Юрченко Д.Ю., Чайковський Ю.Б., Дельцова О.І., Геращенко С.Б., Островський М.М. Прилад для визначення координації і витривалості піддослідних тварин. Патент України UA 121364 C2. 2020. Бюл. № 9.
 18. Lee K.T., Bulls H.W., Hoogland A.I., James B.W., Colon-Echevarria C.B., Jim H.S.L. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Narrative Review and Proposed Theoretical Model. *Cancers*. 2024. Vol. 16 №14. P. 2571. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16142571>
 19. Jiang Y., Shi J., Wang W., Piao H., Yao H., Yu J., et al. Oxaliplatin-induced neuropathic pain in cancer: animal models and related research progress. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. Vol. 16. P. 1609791. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1609791>
 20. Kulynych G.B., Herashchenko S.B., Ostrovskiy M.M., Markiv I.M., Pertsovych V.M., Diachuk O.I., et al. Influence of vortioxetine and pioglitazone on neurophysiological manifestations in a rat model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *World of Medicine and Biology*. 2025. Vol 3, №93. P. 177–181. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-177-181>
 21. Çevik Ö.S., Yıldırım D.D., Uzun C., Horata E. Contribution of distinctive outcome measures to the assessment of anxiety in the open-field test: a meta-analysis of factors mediating open-field test variability in rodent models of anxiety. *Behavioural Brain Research*. 2025. Vol. 490. P. 115612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115612>
 22. D'Souza R.S., Saini C., Hussain N., Javed S., Prokop L., Her Y.F. Global estimates of chronic painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2025. P. e106229. DOI: <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106229>
 23. Mao T., Yorke J., Shi Y., Shen N., Wang H., Wong F.K.Y., et al. Assessment measures for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among pediatric oncology patients: an updated systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2025. Vol. 33, № 514. P. 514. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09515-5>
 24. Andersen N.E., Boehmerle W., Huehnchen P., Stage T.B. Neurofilament light chain as a biomarker of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2024. Vol.45, №10. P.872–879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.08.001>
 - chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*. 2001;94(3):293–304. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(01\)00363-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(01)00363-3)
 15. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *The FASEB Journal*. 2007;22(3):659–61. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.07-9574LSF>
 16. Cavaletti G, Alberti P, Canta A, Carozzi V, Cherchi L, Chiorazzi A, et al. Translation of paclitaxel-induced peripheral neurotoxicity from mice to patients: the importance of model selection. *Pain*. 2024;165(11):2482–93. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003268>
 17. Yurchenko DYU, Chaikovskiy YuB, Deltsova OI, Gerashchenko SB, Ostrovsky MM. Device for determining the coordination and endurance of experimental animals. Patent of Ukraine UA 121364 C2. 2020. Bull. No. 9.
 18. Lee KT, Bulls HW, Hoogland AI, James BW, Colon-Echevarria CB, Jim HSL. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN): A Narrative Review and Proposed Theoretical Model. *Cancers*. 2024;16(14):2571. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16142571>
 19. Jiang Y, Shi J, Wang W, Piao H, Yao H, Yu J, et al. Oxaliplatin-induced neuropathic pain in cancer: animal models and related research progress. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1609791. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1609791>
 20. Kulynych GB, Herashchenko SB, Ostrovskiy MM, Markiv IM, Pertsovych VM, Diachuk OI, et al. Influence of vortioxetine and pioglitazone on neurophysiological manifestations in a rat model of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *World of Medicine and Biology*. 2025;3(93):177–81. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-3-93-177-181>
 21. Çevik ÖS, Yıldırım DD, Uzun C, Horata E. Contribution of distinctive outcome measures to the assessment of anxiety in the open-field test: a meta-analysis of factors mediating open-field test variability in rodent models of anxiety. *Behavioural Brain Research*. 2025;490:115612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115612>
 22. D'Souza RS, Saini C, Hussain N, Javed S, Prokop L, Her YF. Global estimates of chronic painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2025;e106229. DOI: <https://doi.org/10.1136/rapm-2024-106229>
 23. Mao T, Yorke J, Shi Y, Shen N, Wang H, Wong FKY, et al. Assessment measures for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among pediatric oncology patients: an updated systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2025;33(514):514. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09515-5>
 24. Andersen NE, Boehmerle W, Huehnchen P, Stage TB. Neurofilament light chain as a biomarker of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2024;45(10):872–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.08.001>

Обмеження дослідження

Обмеження цього дослідження полягають у відсутності паралельного морфологічного та біохімічного аналізу, зокрема оцінки маркерів оксидативного стресу (MDA, SOD, GSH), що не дає змоги безпосередньо співвіднести поведінкові порушення з молекулярними механізмами ушкодження. Слід також зазначити, що в цій роботі не подано результати сенсорних і рефлекторних тестів, що обмежує аналіз рухових порушень без урахування больового компонента ХІПН, утім, ці аспекти висвітлено в окремих публікаціях. Крім того, експериментальна модель на щурах не повністю відтворює всі аспекти ХІПН у людини. Зазначені обмеження окреслюють напрями подальших досліджень, спрямованих на інтеграцію поведінкових, морфологічних і біохімічних підходів для глибшого розуміння патогенезу ХІПН.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження буде спрямовано на інтеграцію поведінкових, морфологічних і біохімічних методів із метою встановлення причинно-наслідкових зв'язків між функціональними порушеннями та структурно-молекулярними змінами при ХІПН. Проведення паралельного аналізу маркерів оксидативного стресу (MDA, SOD, GSH), прозапальних цитокінів та показників мітохондріальної дисфункції з подальшою кореляцією з результатами рухових і сенсорних тестів. Важливим

Limitations of the study

The limitations of this study include the absence of parallel morphological and biochemical analyses, particularly the assessment of oxidative stress markers (MDA, SOD, GSH), which precludes direct correlation between behavioral impairments and the molecular mechanisms of injury. It should also be noted that the results of sensory and reflex tests were not presented in this work, which limits the analysis of motor impairments without consideration of the pain component of CIPN; however, these aspects have been addressed in separate publications. In addition, the experimental rat model does not fully reproduce all aspects of CIPN in humans. These limitations define directions for further research aimed at integrating behavioral, morphological, and biochemical approaches for a deeper understanding of CIPN pathogenesis.

Prospects for further research

Further studies will focus on integrating behavioral, morphological, and biochemical methods in order to establish causal relationships between functional impairments and structural-molecular changes in CIPN. This includes conducting parallel analyses of oxidative stress markers (MDA, SOD, GSH), pro-inflammatory cytokines, and indicators of mitochondrial dysfunction, followed by correlation with the results of motor and sensory tests. An important direction is the expansion of morphological investigations of peripheral

напрямом є розширення морфологічного дослідження периферичних нервів із використанням морфометричного аналізу, електронної мікроскопії та оцінки ступеня демієлінізації й аксональної дегенерації.

Перспективним також є використання різних моделей хіміо-терапевтично-індукованої нейропатії та порівняння їх патогенетичних механізмів, що підвищить трансляційну цінність результатів.

Доцільним є дослідження потенційних нейропротекторних стратегій із оцінкою їхнього впливу не лише на поведінкові показники, але й на морфологічні зміни в нервовій тканині.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). 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.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами Утримання піддослідних щурів та усі експериментальні процедури здійснювали відповідно до принципів біоетики та чинного законодавства, а саме: положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), а також «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених V Національним конгресом з біоетики України (Київ, 2019).

Проведення дослідження було погоджене комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (протокол №146/24 від 26.09.2024 р.). Усі піддослідні тварини були живими до моменту завершення експериментальних термінів.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних експериментальних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники, лабораторні результати, експериментальні протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням етичних норм та правових обмежень.

nerves using morphometric analysis, electron microscopy, and assessment of the degree of demyelination and axonal degeneration.

The use of different models of chemotherapy-induced neuropathy and comparison of their pathogenetic mechanisms is also considered promising, as this will enhance the translational value of the findings.

Investigation of potential neuroprotective strategies with evaluation of their effects not only on behavioral parameters but also on morphological changes in nervous tissue is another important direction.

Conflict of interest

All authors submitted to the editorial office the completed International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Unified Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors of the manuscript consciously certify the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the submitted materials or that sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors also certify that the experimental studies were conducted in compliance with the requirements for the maintenance of laboratory rats, and that all experimental procedures were performed in accordance with bioethical principles and current legislation, namely: the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 2005), the Law of Ukraine «On Protection of Animals from Cruelty» (2006, Article 26), and the General Ethical Principles of Animal Experiments adopted by the V National Congress on Bioethics of Ukraine (Kyiv, 2019).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 146/24 dated September 26, 2024). All experimental animals remained alive until the completion of the experimental time points.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors certify that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or in the preparation of this manuscript for any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work, from conceptualization to final editing, were performed exclusively by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

Primary Data and Materials

The authors certify that the study is based on the results of their own experimental research, which were systematized and analyzed by the authors. The primary data include summarized indicators, laboratory results, experimental protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are archived by the research group and may be provided upon reasonable request to the corresponding author, in accordance with ethical standards and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Морфо-функціональні зміни органів і систем організму під впливом протипухлинних препаратів та за умов їх корекції», номер державної реєстрації 0121U111598, термін виконання: 2021–2025 рр., керівник – професор кафедри гістології, цитології та ембріології, доктор медичних наук, професор С.Б. Герашченко.

Funding information

The article is a fragment of the planned research project of the Department of Histology, Cytology, and Embryology of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine entitled «Morpho-functional changes in organs and body systems under the influence of antitumor drugs and under conditions of their correction», state registration number 0121U111598; implementation period: 2021–2025; project supervisor – Professor of the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Doctor of Medical Sciences, Professor S.B. Herashchenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Кулинич Галія Богданівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76008;
e-mail: galija1979@ukr.net
тел.: +380 (99) 301-56-14

Внесок автора: збір, обробка, аналіз інформації, написання та редагування статті, остаточне затвердження статті.

Герашченко Сергій Борисович – доктор медичних наук, професор кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76008;
e-mail: gera271261@gmail.com
тел.: +380 (97) 289-34-78

Внесок автора: дослідження розробки дизайну, підбір літературних джерел за темою роботи.

Островський Микола Миколайович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76008;
e-mail: dr.ostrovskyi@gmail.com
тел.: +380 (50) 990-93-33

Внесок автора: дослідження розробки дизайну, збір, обробка інформації.

Поливкан Мар'яна Іванівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76008;
e-mail: Romulja1@ukr.net
тел.: +380 (98) 800-34-00

Внесок автора: збір, обробка інформації.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kulynych Haliia Bogdanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76008;
e-mail: galija1979@ukr.net
tel.: +380 (99) 301-56-14

Author contribution: data collection, data processing and analysis, manuscript writing and editing; final approval of the manuscript.

Herashchenko Serhii Borysovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76008;
e-mail: gera271261@gmail.com
tel.: +380 (97) 289-34-78

Author contribution: development of the study design, selection of literature sources relevant to the research topic.

Ostrovskyi Mykola Mykolaiovych – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor, Associate Professor of the Department, Cytology and Embryology of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76008;
e-mail: dr.ostrovskyi@gmail.com
tel.: +380 (50) 990-93-33

Author contribution: development of the study design, data collection and processing.

Polyvkan Mariana Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76008;
e-mail: Romulja1@ukr.net
tel.: +380 (98) 800-34-00

Author contribution: data collection and processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.12.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-05>
УДК: 340.6, 340.6: 613.81:159.95



Вплив «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини

Біляков А.М., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>, e-mail: venik316@gmail.com
Михайличенко Б.В., <https://orcid.org/0000-0002-3546-4193>, e-mail: mbv111958@gmail.com
Плетенецька А.О., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

The impact of a «symptomless hangover» on a person's reaction speed

Biliakov A.M., <https://orcid.org/0000-0003-0660-9872>, e-mail: venik316@gmail.com
Mykhailychenko B.V., <https://orcid.org/0000-0002-3546-4193>, e-mail: mbv111958@gmail.com
Pletenetska A.O., <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com

Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

судова медицина, алкогольне сп'яніння, час реакції, когнітивна функція, психомоторна діяльність.

Для кореспонденції:

Біляков Андрій Миколайович
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, кафедра судової медицини та медичного права; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;
e-mail: venik316@gmail.com

© Біляков А.М., Михайличенко Б.В.,
Плетенецька А.О., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Якщо наявність у крові концентрації алкоголю понад 0,2 г/л чітко регламентується законодавством як обтяжуючий фактор, що впливає на увагу, то вплив метаболітів алкоголю після повної елімінації етанолу з організму, коли клінічні ознаки сп'яніння відсутні, залишається недостатньо вивченим у судово-медичному аспекті.

Мета роботи – вивчення впливу наслідків субклінічних рівнів алкогольного сп'яніння на когнітивні функції людини.

Матеріали та методи. Обстежено 42 здорових добровольці. Швидкість реакції вивчали за допомогою сенсорно-рухового тесту (фіксація натискання кнопки при зміні кольору об'єкта) та таблиць Шульте. Тестування проводили у тверезому стані та через 15, 30, 60, 90 і 120 хвилин після виверезіння. Статистичну обробку виконували за допомогою критерію Мак-Немара.

Результати. Аналіз результатів сенсорно-рухового експерименту показав статистично значуще сповільнення швидкості реакції порівняно з початковим станом у перші 30 хв. після виверезіння. Через 15 хв. після зникнення алкоголю з організму частота кращих відповідей знизилася з 69,05% до 30,95%. Через 30 хв. показник кращих результатів становив лише 26,19% порівняно з 73,81% у тверезому стані. Тестування за таблицями Шульте підтвердило ці дані: виявлено значне погіршення показників через 15 та 30 хв. після протверезіння. Починаючи з 60-ї хвилини показники поступово вирівнювалися, і статистично значущої різниці із початковим рівнем вже не спостерігалось. Проте при гендерному аналізі зафіксовано різницю на 60-й хвилині: жінки демонстрували кращу частоту відповідей (70%) порівняно з чоловіками (31,8%). Дослідження підтвердило, що навіть за відсутності симптомів похмілля та нульового вмісту алкоголю в повітрі, когнітивні порушення зберігаються протягом однієї години.

Висновки. Встановлено негативний вплив безсимптомного похмілля на швидкість реакції людини протягом 60 хв. після повного протверезіння. Доведено, що найбільш критичне сповільнення реакції спостерігається до 30 хвилин. Гендерні відмінності у швидкості відновлення функцій свідчать про необхідність диференційованого підходу до оцінки ризиків. Виявлений ефект має бути врахований у нормативних документах як фактор ризику для водіїв.

Для цитування:

Біляков А.М., Михайличенко Б.В., Плетенецька А.О. Вплив «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34. № 1(58). С. 64-76. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-05>

Keywords:

forensic medicine, alcoholic intoxication, hangover, reaction time, cognitive function, psychomotor performance.

For correspondence:

Biliakov Andrii Mykolayovych

Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Forensic Medicine and Medical Law; 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;

e-mail: venik316@gmail.com

© *Biliakov A.M., Mykhailychenko B.V., Pletenetska A.O.*, 2026

ABSTRACT

Background. While a blood alcohol concentration above 0.2 g/L is legally defined as an aggravating factor impairing attention, the influence of alcohol metabolites after complete ethanol elimination—when clinical signs of intoxication are absent—remains insufficiently studied in forensic medicine.

Purpose – to study the impact of subclinical alcohol intoxication consequences on human cognitive functions.

Materials and Methods. Forty-two healthy volunteers were examined. Reaction time was evaluated using a sensorimotor test (button press in response to a color change) and Schulte tables. Testing was performed in a sober state and at 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after sobriety. Statistical analysis was performed using the McNemar test.

Results. Analysis of the sensorimotor experiment showed a statistically significant slowing of reaction time compared with baseline during the first 30 minutes after sobriety. At 15 minutes after alcohol elimination, the proportion of better responses decreased from 69.05% to 30.95%. At 30 minutes, the proportion of better performance was 26.19% compared with 73.81% in the sober state. Schulte table testing confirmed these findings, showing significant impairment at 15 and 30 minutes after sobriety. From 60 minutes onward, performance gradually stabilized, with no statistically significant difference from baseline. However, gender analysis revealed differences at 60 minutes: women showed a higher response rate (70%) than men (31.8%). The study confirmed that cognitive impairment persists for up to 1 hour despite zero breath alcohol and absence of hangover symptoms.

Conclusions. Asymptomatic hangover negatively affects reaction time for up to 60 minutes after sobriety, with the greatest impairment within the first 30 minutes. Gender differences in recovery support a differentiated risk assessment. This effect should be considered a risk factor for drivers in regulatory frameworks.

For citation:

Biliakov AM, Mykhailychenko BV, Pletenetska AO. The impact of a «symptomless hangover» on a person's reaction speed. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026;34(1(58)):64-76. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-05>

ВСТУП

Алкоголь, як нейротропна речовина, є найбільш вживаним засобом, вміст якого регулюється законами та правилами перш за все у водіїв. Відповідно до Кодексу України про адміністративні правопорушення (КУпАП, ст. 130) та Інструкції МВС та МОЗ № 1452/735 від 09.11.2015, критерієм стану алкогольного сп'яніння є концентрація $\geq 0,2\text{‰}$. Згідно з міжнародною практикою, затвердженою National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA) для США та European Transport Safety Council (ETSC) для країн Європи, допустимий вміст алкоголю варіює від 0,0‰ до 0,8‰ в залежності від законодавства країни. У разі перевищення водій притягається до адміністративної та кримінальної (у випадках шкоди життю та здоров'ю) відповідальності.

За офіційними даними Патрульної поліції України, в 2024 році спостерігалось зростання кількості дорожньо-транспортних пригод (25781) порівняно з 2023 роком (23642), зокрема збільшення загиблих – 3202 осіб порівняно з 3053 та травмованих 32023 порівняно з 29502 випадків. За 10 місяців 2025 року їх загальна кількість склала 21302 з підвищенням кількості загиблих до 2575 проти 2541 порівняно з аналогічним періодом 2024 року [1]. Від початку війни на 19% збільшилася кількість дорожньо-транспортних пригод, скоєних нетверезими водіями, з травмуванням осіб з 843 в 2021 році до 1000 в 2024 році. При цьому кількість адміністративних протоколів за водіння у нетверезому стані зросла з 61987 в 2021 році до 65702 в 2024 році, що на тлі

INTRODUCTION

Alcohol, as a neurotropic substance, is the most widely used psychoactive agent whose content is regulated by laws and regulations, primarily with regard to drivers. According to the Code of Ukraine on Administrative Offenses (CUAO, Article 130) and the Joint Order of the Ministry of Internal Affairs and the Ministry of Health of Ukraine No. 1452/735 dated 09 November 2015, a blood alcohol concentration of $\geq 0.2\text{‰}$ is defined as the criterion for alcohol intoxication. In international practice, as established by the National Highway Traffic Safety Administration (NHTSA) in the United States and the European Transport Safety Council (ETSC) in European countries, the permissible BAC ranges from 0.0‰ to 0.8‰ depending on national legislation. Exceeding these limits results in administrative liability and, in cases involving harm to life or health, criminal liability.

According to official data from the Patrol Police of Ukraine, an increase in the number of road traffic accidents was observed in 2024 (25781 cases) compared with 2023 (23642 cases), including an increase in fatalities (3202 versus 3053) and injuries (32023 versus 29502). During the first 10 months of 2025, the total number of road traffic accidents reached 21302, with an increase in fatalities (2575 versus 2541) compared with the corresponding period of 2024 [1]. Since the onset of the war, the number of road traffic accidents caused by intoxicated drivers has increased by 19%, including those resulting in injuries—from 843 cases in 2021 to 1000 cases in 2024. At the same time, the number

масштабної еміграції українців за кордон вказує на значний приріст [2].

Однак на людину чинить вплив не лише алкоголь, а й продукти його метаболізму, які здатні знизити увагу та швидкість реакції навіть після повної елімінації етанолу з організму.

Алкогольне похмілля є найбільш поширеним наслідком вживання алкоголю. Van Schrojenstein Lantman M. et al. (2016) сформулювали його визначення як поєднання психічних та фізичних симптомів, що виникають на наступний день після вживання алкоголю, коли концентрація алкоголю в крові наближається до нуля [3]. Verster J.C. et al. (2020) доповнили це визначення, підкресливши, що похмілля може виникати при дуже низьких концентраціях алкоголю [4] та навіть при нульовому його вмісті в крові [5].

Численні дослідження продемонстрували вплив алкогольного похмілля на когнітивні функції та ефективність виконання повсякденних завдань. Зокрема, встановлено порушення швидкості реакції, уваги, пам'яті та психомоторних функцій [6, 7, 8]. Особливу увагу привертає той факт, що когнітивні порушення можуть зберігатися навіть за відсутності залишкового вмісту алкоголю в крові та класичних соматичних симптомів похмілля.

Якщо наявність у крові концентрації алкоголю понад 0,2 г/л чітко регламентується законодавством як обтяжуючий фактор, то вплив метаболітів алкоголю після повної елімінації етанолу з організму, коли клінічні ознаки сп'яніння відсутні, залишається недостатньо вивченим у судово-медичному аспекті. Феномен «безсимптомного похмілля» – стану, за якого людина не відчуває класичних симптомів похмілля (головний біль, нудота, слабкість), але зберігаються когнітивні дефіцити – потребує детального дослідження для розробки обґрунтованих рекомендацій щодо безпеки дорожнього руху та професійної діяльності.

Мета роботи – вивчити вплив наслідків субклінічних рівнів алкогольного сп'яніння на когнітивні функції людини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика учасників дослідження

Обстежено 42 здорових добровольця (чоловіків – 22 (52,4%), жінок – 20 (47,6%)), середній вік $32,5 \pm 8,3$ р. (від 21 до 50 років). Загальний стан досліджуваних на основі анкетування оцінювався як добрий в 82% випадків та задовільний в решти. Незадовільного стану здоров'я відмічено не було. Досліджувані в усіх випадках не відмічали наявності симптомів, характерних для похмілля.

Критерії включення: вік 21–50 років; відсутність хронічних захворювань (печінки, нирок, серцево-судинної системи, ЦНС) та протипоказань до алкоголю; відсутність прийому ліків; відсутність залежності (AUDIT); інформована згода.

Критерії виключення: ЧМТ в анамнезі; психічні розлади; вагітність/лактація; вживання алкоголю за

of administrative protocols issued for driving under the influence increased from 61987 in 2021 to 65702 in 2024, which, against the background of large-scale emigration of Ukrainians abroad, indicates a substantial relative increase [2].

However, not only alcohol itself but also its metabolites affect human performance. These metabolites may impair attention and reaction speed even after complete elimination of ethanol from the body.

Alcohol hangover is the most common consequence of alcohol consumption. Van Schrojenstein Lantman M. et al. (2016) defined it as a combination of mental and physical symptoms that occur on the day following alcohol consumption, when blood alcohol concentration approaches zero [3]. Verster J.C. et al. (2020) expanded this definition, emphasizing that hangover symptoms may occur at very low blood alcohol concentrations [4] and even at zero blood alcohol concentration [5].

Numerous studies have demonstrated the impact of alcohol hangover on cognitive functions and the performance of everyday tasks. In particular, impairments in reaction time, attention, memory, and psychomotor functions have been reported [6, 7, 8]. Of particular importance is the observation that cognitive deficits may persist even in the absence of residual alcohol in the blood and without classical somatic symptoms of hangover.

While the presence of blood alcohol concentrations exceeding 0.2 g/L is clearly regulated by law as an aggravating factor, the influence of alcohol metabolites after complete elimination of ethanol—when clinical signs of intoxication are absent—remains insufficiently studied from a forensic medical perspective. The phenomenon of «asymptomatic hangover», a condition in which individuals do not experience classical hangover symptoms (such as headache, nausea, or weakness) but continue to exhibit cognitive deficits, requires detailed investigation to develop evidence-based recommendations for road traffic safety and professional performance.

Objective – the aim of the study was to investigate the impact of the consequences of subclinical levels of alcohol intoxication on human cognitive functions.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Characteristics of the study participants

The study included 42 healthy volunteers (22 men (52.4%) and 20 women (47.6%)), with a mean age of 32.5 ± 8.3 years (range: 21–50 years). The general health status of the participants, based on questionnaire data, was assessed as good in 82% of cases and satisfactory in the remaining participants. No cases of unsatisfactory health status were recorded. In all cases, the participants did not report the presence of symptoms characteristic of alcohol hangover.

Inclusion criteria: age 21–50 years; absence of chronic diseases (liver, kidneys, cardiovascular system, central nervous system) and contraindications to alcohol consumption; absence of medication use; absence of alcohol dependence (according to the Alcohol Use Disorders Identification Test); provision of informed consent.

Exclusion criteria: history of traumatic brain injury; mental disorders; pregnancy or lactation; alcohol

72 години до тесту; індекс маси тіла <18 або >30 кг/м²; участь в інших дослідженнях за останні 3 місяці.

consumption within 72 hours prior to testing; body mass index <18 or >30 kg/m²; participation in other studies within the previous 3 months.

Методи дослідження швидкості реакції

Швидкість реакції визначали за допомогою двох методик:

1. Сенсорно-руховий експеримент – натискання на кнопку при зміні кольору об'єкта на екрані. Тестування проводилось на персональному комп'ютері (ПК) з використанням спеціально розробленого програмного забезпечення, що розміщене у вільному доступі за посиланням <https://www.xbitlabs.com/uk/test-chasu-reakcii> для оцінки швидкості простої зорово-моторної реакції. Досліджуваний фіксував момент зміни кольору об'єкта на екрані (з червоного на зелений) натисканням клавіші миші. Програма автоматично реєструвала час реакції в мілісекундах. Кожен тест складався з 5 повторень, з яких розраховувався середній час реакції.

2. Тестування з використанням таблиць Шульте – методика оцінки об'єму динамічної уваги та швидкості переключення. Використовувалась друкована версія тесту, реалізована у вигляді п'яти таблиць. Таблиця складалася з 25 клітинок (5×5), в яких випадковим чином розміщені цифри від 1 до 25. Завдання полягало у послідовному знаходженні цифри в порядку зростання. Респондентів було розподілено на пари, де учасник виконував тест, а помічник фіксував електронним секундоміром витрачений час у секундах.

Процедура тестування

Тестування проводилося у тверезих досліджуваних та при протверезінні після алкогольного сп'яніння, при якому вміст спирту не перевищував 0,5 проміле. Концентрацію алкоголю в повітрі, що видихається, визначали за допомогою портативного електрохімічного алкотестера AlcoControl 9.0 PRO MEDICA+ (Японія). Діапазон вимірювань 0,00 – 4,00‰, чутливість сенсора 0,001 %. Результати реєстрували в проміле (‰). Перед початком дослідження прилад був відкалібрований відповідно до рекомендацій виробника.

Після протверезіння, що було підтверджено алкотестером (показник 0,0‰), через 15 хв, 30 хв, 60 хв, 90 хв, 120 хв проводили повторне тестування обома методиками.

Статистичний аналіз

Обсяг вибірки, необхідної для визначення швидкості реакції, складає 42 особи, що достатньо для виявлення наявності ефекту з 95% потужністю при 5% рівні значущості. За результатами дослідження аналіз даних проведено методом порівняння двох пов'язаних сукупностей. Оскільки вимірювані показники швидкості реакції під впливом алкогольного сп'яніння характеризуються частотою прояву якісної ознаки (результати «кращі/гірші» у тих самих досліджуваних), для перевірки нульової гіпотези було використано критерій Мак-Немара, значення статистики критерію (з урахуванням поправки на неперервність – поправки Йейтса).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням програмного забезпечення EZR, версії 1.54 (графічний інтерфейс для статистичного

Methods for assessment of reaction time

Reaction time was assessed using two methods:

1. Sensorimotor experiment – pressing a button in response to a change in the color of an object displayed on the screen. Testing was performed on a personal computer using specially developed software available in open access at <https://www.xbitlabs.com/uk/test-chasu-reakcii> for the assessment of simple visual-motor reaction time. The participant detected the moment of color change of the object on the screen (from red to green) by pressing a mouse button. The software automatically recorded the reaction time in milliseconds. Each test consisted of five repetitions, from which the mean reaction time was calculated.

2. Testing using Schulte tables – a method for assessing the volume of dynamic attention and the speed of attention switching. A printed version of the test was used, consisting of five tables. Each table comprised 25 cells (5×5) containing numbers from 1 to 25 arranged in a random order. The task was to consecutively locate the numbers in ascending order. Participants were divided into pairs, where one participant performed the test and an assistant recorded the elapsed time in seconds using an electronic stopwatch.

Testing procedure

Testing was conducted in sober participants and during recovery after alcohol intoxication, in which the alcohol concentration did not exceed 0.5‰. The concentration of alcohol in exhaled air was determined using a portable electrochemical breath alcohol analyzer AlcoControl 9.0 PRO MEDICA+ (Japan). The measurement range was 0.00–4.00‰, with a sensor sensitivity of 0.001%. The results were recorded in per mille (‰). Prior to the study, the device was calibrated in accordance with the manufacturer's recommendations.

After recovery, confirmed by the breath alcohol analyzer (0.0‰), repeated testing using both methods was performed after 15, 30, 60, 90, and 120 minutes.

Statistical analysis

The required sample size for assessing reaction time was 42 participants, which is sufficient to detect an effect with 95% power at a 5% significance level. Data analysis was performed using a paired comparison design. Since the measured reaction time indicators under the influence of alcohol intoxication were characterized by the frequency of a qualitative outcome (better or worse results in the same participants), the McNemar test was used to test the null hypothesis, with calculation of the test statistic including the continuity correction (Yates correction).

Statistical processing of the results was performed using EZR software, version 1.54 (a graphical user interface for the R statistical environment, version 4.0.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Additionally, descriptive statistics and the calculation of confidence

середовища R, версія 4.0.3, виробник: R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Додатково для описової статистики та обчислення довірчих інтервалів методом кутового перетворення Фішера застосовували пакет статистичного аналізу MedStat (версія 5.0, розробник: ООО «Еврика», Донецьк, Україна). Критичний рівень значущості взято рівним 0,05.

intervals using Fisher's angular transformation were carried out using the MedStat statistical analysis package (version 5.0; developer: Eyrika LLC, Donetsk, Ukraine). The critical level of statistical significance was set at 0.05.

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз впливу «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини шляхом проведення сенсорно-рухового експерименту через 15, 30, 60, 90, 120 хв. після алкогольної інтоксикації з частотою кращих відповідей наведено в табл. 1.

RESULTS

The analysis of the effect of «asymptomatic hangover» on human reaction speed, assessed by a sensorimotor experiment conducted at 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after alcohol intoxication, with the frequency of better responses, is presented in Table 1.

Таблиця 1. Частота покращення показників швидкості реакції у досліджуваних за результатами сенсорно-рухового експерименту
Table 1. Frequency of reaction speed indicators improvement in subjects based on the results of a sensory-motor experiment

Час, хв. Time, min	Тверезі (% $\pm$ m%) Sober (% $\pm$ m%)	Після сп'яніння (% $\pm$ m%) After intoxication (% $\pm$ m%)	Рівень значимості (p) Significance level (p)
15	29 (69,05 $\pm$ 7,13)	13 (30,95 $\pm$ 7,13)	0,0206
30	31 (73,81 $\pm$ 6,78)	11 (26,19 $\pm$ 6,78)	0,00337
60	21 (50,00 $\pm$ 7,71)	21 (50,00 $\pm$ 7,71)	1
90	23 (54,76 $\pm$ 7,68)	19 (45,24 $\pm$ 7,68)	0,643
120	18 (42,86 $\pm$ 7,64)	24 (57,14 $\pm$ 7,64)	0,44

При аналізі результатів тестування швидкості реакції запропонованою методикою було встановлено, що частота кращих відповідей до вживання алкоголю склала 69,05% $\pm$ 7,13%, а через 15 хв. після початку витверезіння 30,95% $\pm$ 7,13%. Таким чином, виявлено статистично значимі ($p < 0,05$) зміни частоти прискорення реакції $p = 0,0206$ у досліджуваних до вживання алкоголю.

В часовому інтервалі 30 хв після початку витверезіння частота кращих відповідей до вживання алкоголю склала 73,81% $\pm$ 6,78% та після 26,19% $\pm$ 6,78%. Таким чином, виявлено статистично значимі ($p < 0,05$) зміни частоти прискорення реакції $p = 0,00337$ у досліджуваних до вживання алкоголю.

У часовому інтервалі 60 хв. після початку витверезіння частка правильних відповідей до та після вживання алкоголю становила 50,0% $\pm$ 7,71%. Таким чином, статистично значущих змін при вживанні алкоголю не виявлено ($p = 1$).

У часовому інтервалі 90 хв. після початку витверезіння частка правильних відповідей до вживання алкоголю становила 54,76% $\pm$ 7,68%, після вживання – 45,24% $\pm$ 7,68%. Таким чином, статистично значущих змін швидкості реакції при вживанні алкоголю у досліджуваних не виявлено ($p = 0,643$).

У часовому інтервалі 120 хв. після початку витверезіння частка правильних відповідей до вживання алкоголю становила 42,86% $\pm$ 7,64%, після вживання – 57,14% $\pm$ 7,64%. Таким чином, статистично значущих змін швидкості реакції у досліджуваних при вживанні алкоголю не виявлено ($p = 0,44$).

Аналіз впливу «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини шляхом тестування з використанням таблиць Шульте через 15, 30, 60,

When analyzing the results of reaction speed testing using the proposed methodology, it was found that the frequency of better responses before alcohol consumption was 69.05% $\pm$ 7.13%, whereas 15 minutes after the onset of sobriety it decreased to 30.95% $\pm$ 7.13%. Thus, statistically significant changes ($p < 0.05$) in the frequency of reaction acceleration were identified in the participants prior to alcohol consumption ($p = 0.0206$).

At the 30-minute interval after the onset of sobriety, the frequency of better responses before alcohol consumption was 73.81% $\pm$ 6.78%, and after alcohol consumption it was 26.19% $\pm$ 6.78%. Accordingly, statistically significant changes ($p < 0.05$) in the frequency of reaction acceleration were again observed in the participants prior to alcohol consumption ($p = 0.00337$).

At the 60-minute interval after the onset of sobriety, the frequency of better responses before and after alcohol consumption was equal, amounting to 50.0% $\pm$ 7.71%. Thus, no statistically significant changes were detected ($p = 1.00$) following alcohol consumption.

At the 90-minute interval after the onset of sobriety, the frequency of better responses before alcohol consumption was 54.76% $\pm$ 7.68%, and after alcohol consumption 45.24% $\pm$ 7.68%. Therefore, no statistically significant changes in reaction speed were observed in the participants after alcohol consumption ($p = 0.643$).

At the 120-minute interval after the onset of sobriety, the frequency of better responses before alcohol consumption was 42.86% $\pm$ 7.64%, whereas after alcohol consumption it was 57.14% $\pm$ 7.64%. Consequently, no statistically significant changes in reaction speed were detected in the participants after alcohol consumption ($p = 0.44$).

The analysis of the effect of «asymptomatic hangover» on human reaction speed assessed using the Schulte tables at 15, 30, 60, 90, and 120 minutes after alcohol

90, 120 хв. після алкогольної інтоксикації з частотою кращих відповідей наведено в табл. 2.

intoxication, with the frequency of better responses, is presented in Table 2.

Таблиця 2. Частота покращення показників швидкості реакції у досліджуваних за результатами тесту Шульце
Table 2. Frequency of reaction speed indicators improvement in subjects based on the Schulte table test results

Час, хв Time, min	Тверезі (% ± m%) Sober (% ± m%)	Після сп'яніння (% ± m%) After intoxication (% ± m%)	Рівень значимості (p) Significance level (p)
15	28 (68,29 ± 7,67)	13 (31,71 ± 7,67)	0,0288
30	38 (90,48 ± 4,53)	4 (9,52 ± 4,53)	0,000000354
60	27 (65,85 ± 7,41)	14 (34,15 ± 7,41)	0,0609
90	22 (55,00 ± 7,87)	18 (45,00 ± 7,87)	0,635
120	17 (42,50 ± 7,82)	23 (57,50 ± 7,82)	0,429

При аналізі результатів тестування швидкості реакції запропонованою методикою було виявлено статистично значимі зміни частоти прискорення реакції у досліджуваних до вживання алкоголю, порівняно з часовим інтервалом 15 хв. ($p = 0,0288$), 30 хв. ($p = 0,000000354$), та не виявлено через 60 хв. ($p = 0,0609$), 90 хв. ($p = 0,643$) та 120 хв. ($p = 0,429$).

Для визначення чи відрізняється швидкість реакції у чоловіків та жінок частоту прояву реакції для кожної з двох вибірок оцінювали в програмі MedStat. При проведенні аналізу критичний рівень значущості взято рівним 0,05. Отримані результати є якісними, а тому визначено вірогідний інтервал методом кутового перетворення Фішера (з урахуванням поправки Йейтса).

Частоту кращих відповідей за статтю, де було 22 чоловіки та 20 жінок після вживання алкоголю в різні інтервали часу наведено в табл. 3.

When analyzing the results of reaction speed testing using the proposed methodology, statistically significant changes in the frequency of reaction acceleration were identified in participants before alcohol consumption compared with the 15-minute ($p = 0,0288$) and 30-minute ($p = 0,000000354$) time intervals. No statistically significant differences were observed at 60 minutes ($p = 0,0609$), 90 minutes ($p = 0,643$), or 120 minutes ($p = 0,429$).

To determine whether reaction speed differed between men and women, the frequency of reaction occurrence for each of the two samples was evaluated using the MedStat software. During the analysis, the critical level of significance was set at 0.05. The obtained results were qualitative in nature; therefore, the confidence interval was calculated using Fisher's angular transformation (with Yates' correction).

The frequency of better responses by sex, including 22 men and 20 women after alcohol consumption at different time intervals, is presented in Table 3.

Таблиця 3. Частота покращення показників швидкості реакції у досліджуваних за статтю
Table 3. Frequency of reaction speed indicators improvement in subjects by gender

Час, хв. Time, min	Стать Sex	Частота кращ. відп. абс. кільк. Frequency of better resp. abs. number	Медіана, % (95% BI) Me, % (95% CI)	Критичне значення (T) Critical value (T)	Рівень значимості (p) Significance level (p)
15	ч / m	13	59,1 (37,1–79,3)	1,14	0,261
	ж / f	16	80,0 (58,7–94,8)		
30	ч / m	15	68,2 (46,4–86,4)	0,52	0,606
	ж / f	16	80,0 (58,7–94,8)		
60	ч / m	7	31,8 (13,6–53,6)	2,21	0,033
	ж / f	14	70,0 (47,2–88,5)		
90	ч / m	11	50,0 (28,5–71,5)	0,67	0,507
	ж / f	13	65,0 (41,9–84,9)		
120	ч / m	8	36,4 (17,0–58,3)	0,9	0,374
	ж / f	11	55,0 (32,0–76,9)		

Примітка / Note:

ч – чоловіки, ж – жінки.
m – males, f – females.

Статистичний аналіз показав, що різниця у швидкості реакції ($p < 0,05$) наявна через 60 хв. після витверезіння та відсутня в усіх інших інтервалах часу – 15, 30, 90, 120 хвилин, що наочно представлено на діаграмах (box-and-whisker) на рис. 1–5.

Наявність статистично значимої ($p < 0,05$) відмінності у швидкості реакції між чоловіками та жінками, що виникає через 60 хв. від початку витверезіння, враховуючи, що в сукупності в даному інтервалі часу статистично значимої різниці виявлено не було, свідчить про необхідність врахування даного часового інтервалу, як фактора ризику.

Statistical analysis showed that a significant difference in reaction speed ($p < 0,05$) was present at 60 minutes after sobriety, while no significant differences were observed at the other time intervals—15, 30, 90, and 120 minutes. These findings are clearly illustrated in the box-and-whisker plots presented in Figures 1–5.

The presence of a statistically significant difference ($p < 0,05$) in reaction speed between men and women emerging 60 minutes after the onset of sobriety, given that no statistically significant difference was detected for the overall sample at this time interval, indicates the need to consider this period as a potential risk factor.

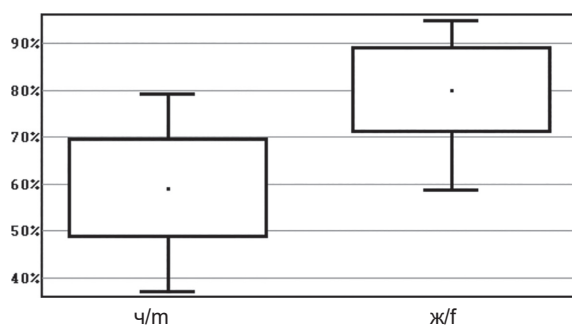


Рис. 1. Реакція за статтю через 15 хвилин
Fig. 1. Reaction by gender after 15 minutes

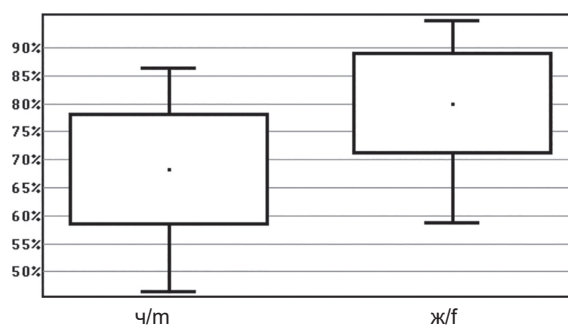


Рис. 2. Реакція за статтю через 30 хвилин
Fig. 2. Reaction by gender after 30 minutes

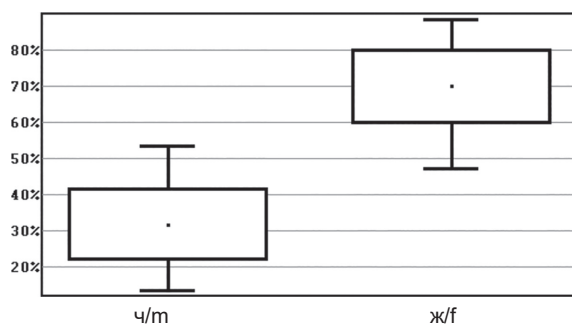


Рис. 3. Реакція за статтю через 60 хвилин
Fig. 3. Reaction by gender after 60

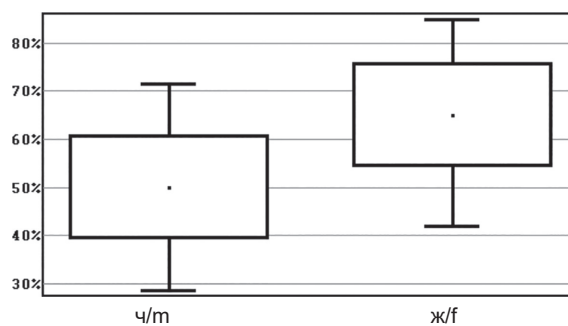


Рис. 4. Реакція за статтю через 90 хвилин
Fig. 4. Reaction by gender after 90

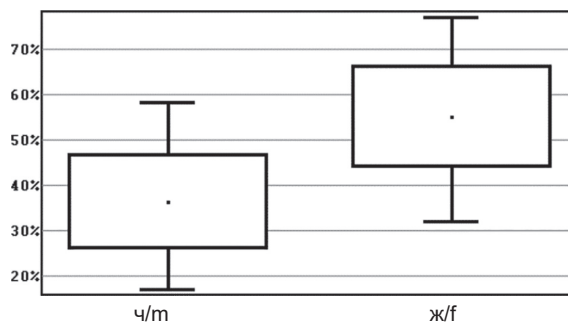


Рис. 5. Реакція за статтю через 120 хвилин
Fig. 5. Reaction by gender after 120 minutes

ОБГОВОРЕННЯ

Наше дослідження виявило статистично значиме сповільнення швидкості реакції протягом перших 30 хв. після повного виверження, що підтверджується двома незалежними методиками тестування. Частота кращих відповідей знижувалася з 69,05% до 30,95% через 15 хв. та з 73,81% до 26,19% через 30 хв. за методикою сенсорно-рухового експерименту. Подібні результати отримано і за таблицями Шульте. Починаючи з 60-ї хвилини показники поступово вирівнювалися, і статистично значущої різниці із початковим рівнем вже не спостерігалось.

Ці дані мають важливе практичне значення для забезпечення безпеки дорожнього руху та професійної діяльності. Встановлений період когнітивних порушень тривалістю до 60 хв. дозволяє рекомендувати збільшення часу утримання від керування транспортом та виконання відповідальних завдань навіть після повного виверження, підтвердженого алкотестером.

DISCUSSION

Our study revealed a statistically significant slowing of reaction time during the first 30 minutes after complete recovery from alcohol intoxication, as confirmed by two independent testing methods. According to the sensorimotor experiment, the frequency of better responses decreased from 69.05% to 30.95% after 15 minutes and from 73.81% to 26.19% after 30 minutes. Similar results were obtained using the Schulte tables. Starting from the 60th minute, the indicators gradually leveled off, and no statistically significant difference from the baseline level was observed.

These data have important practical implications for road traffic safety and professional performance. The identified period of cognitive impairment lasting up to 60 minutes allows recommending an extended period of abstinence from driving and performing responsible tasks even after complete recovery from alcohol intoxication confirmed by a breath alcohol analyzer.

Отримані нами результати узгоджуються з даними міжнародних досліджень, які демонструють когнітивні порушення при похміллі. Однак наша робота фокусується на специфічному аспекті – «безсимптомному похміллі», коли класичні соматичні симптоми відсутні, але когнітивні дефіцити зберігаються.

Alford C. et al. (2020) у своєму дослідженні на симуляторі водіння також виявили однаковий рівень порушень у групах з нульовим і залишковим вмістом алкоголю [6], що підтверджує наші висновки про незалежність когнітивних порушень від концентрації алкоголю в крові.

Метааналіз Gunn C. et al. (2018) виявив погіршення короткочасної пам'яті ($g = 0,64$), стійкої уваги ($g = 0,47$) та швидкості психомоторних рухів ($g = 0,66$) під час похмілля [7]. Наші дані щодо сповільнення швидкості реакції повністю відповідають цим знахідкам, особливо в контексті психомоторної швидкості. Систематичний огляд Kruisselbrink L.D. (2019) показав, що порушення виявляються приблизно у третині когнітивних показників [8], що також корелює з нашими результатами – ми виявили порушення лише в перші 30 хв., тоді як пізніше показники нормалізувалися.

Особливістю нашого дослідження є виявлення гендерних відмінностей у швидкості відновлення когнітивних функцій. Через 60 хв. після витверезіння жінки демонструвала кращу частоту відповідей (70%) порівняно з чоловіками (31,8%), $p = 0,033$. Ці результати узгоджуються з даними van Lawick van Pabst A.E. et al. (2019), які в дослідженні 2214 соціальних випивок виявили, що жінки повідомляли про більшу кількість симптомів похмілля, особливо втому, головний біль та нудоту [12]. Автори пов'язують ці відмінності з нижчою активністю алкогольдегідрогенази у жінок і меншим об'ємом розподілу води в організмі. Можливо, саме більш інтенсивна симптоматика призводить до швидшої мобілізації компенсаторних механізмів.

Palmer E. et al. (2019) встановили, що ацетальдегід, основний метаболіт етанолу, індукуює оксидативний стрес і запальні процеси в тканинах мозку, що призводить до порушення нейротрансмісії навіть після повного виведення алкоголю [9]. Під час метаболізму алкоголю відбувається порушення балансу ГАМК-ергічної та глутаматергічної систем. Це може пояснювати механізм виявлених нами когнітивних порушень при нульовому вмісті алкоголю – навіть після елімінації етанолу продовжують діяти його метаболіти та зберігається дисбаланс нейромедіаторних систем.

Scholey A. et al. (2019) у дослідженні 76 учасників підтвердили, що похмілля призводить до уповільнення часу реакції на завдання, що вимагають стійкої уваги [10]. Важливо, що у 54% учасників була низька частота помилок – порушення проявлялися саме через уповільнення функцій, а не через збільшення помилок. Це відповідає нашим спостереженням: досліджувані коректно виконували завдання, але з меншою швидкістю.

Devenney L.E. et al. (2019) виявили значне погіршення робочої та епізодичної пам'яті, а також порушення розподіленої уваги [11]. Порушення були більш виражені для завдань, що вимагають активного утримання інформації. Наші методики (сенсорно-руховий експеримент та таблиці Шульте) також вимагають

Our results are consistent with data from international studies demonstrating cognitive impairment during alcohol hangover. However, our work focuses on a specific aspect – «asymptomatic hangover», when classical somatic symptoms are absent but cognitive deficits persist.

Alford C. et al. (2020), in a driving simulator study, also identified comparable levels of impairment in groups with zero and residual alcohol content [6], supporting our conclusion that cognitive impairment may occur independently of the concentration of alcohol in the blood.

A meta-analysis by Gunn C. et al. (2018) revealed impairments in short-term memory ($g = 0.64$), sustained attention ($g = 0.47$), and psychomotor speed ($g = 0.66$) during hangover [7]. Our findings regarding slowed reaction time fully correspond to these results, particularly in the context of psychomotor speed. A systematic review by Kruisselbrink L.D. (2019) showed that impairments are detected in approximately one third of cognitive indicators [8], which also correlates with our results: impairments were observed only during the first 30 minutes, while later the indicators normalized.

A specific feature of our study is the identification of gender differences in the rate of cognitive recovery. Sixty minutes after recovery from alcohol intoxication, women demonstrated a higher frequency of correct responses (70%) compared with men (31.8%), $p = 0.033$. These results are consistent with the data of van Lawick van Pabst A.E. et al. (2019), who, in a study of 2214 social drinkers, found that women reported a greater number of hangover symptoms, particularly fatigue, headache, and nausea [12]. The authors attribute these differences to lower alcohol dehydrogenase activity in women and a smaller volume of body water. It is possible that more pronounced symptomatology leads to faster mobilization of compensatory mechanisms.

Palmer E. et al. (2019) demonstrated that acetaldehyde, the primary metabolite of ethanol, induces oxidative stress and inflammatory processes in brain tissue, leading to impaired neurotransmission even after complete elimination of alcohol [9]. During alcohol metabolism, an imbalance occurs between gamma-aminobutyric acid–ergic and glutamatergic systems. This may explain the mechanism of the cognitive impairments identified in our study at zero alcohol concentration, as alcohol metabolites continue to exert effects and neurotransmitter imbalance persists even after ethanol elimination.

Scholey A. et al. (2019), in a study involving 76 participants, confirmed that hangover leads to prolonged reaction time in tasks requiring sustained attention [10]. Importantly, 54% of participants demonstrated a low error rate, indicating that impairment manifested primarily as slowing of functions rather than an increase in errors. This corresponds to our observations: participants performed tasks correctly but at a reduced speed.

Devenney L.E. et al. (2019) identified significant impairments in working and episodic memory, as well as deficits in divided attention [11]. The impairments were more pronounced in tasks requiring active maintenance of information. Our methods (the sensorimotor experiment and Schulte tables) also require concentration of attention

концентрації уваги та швидкого переключення, що може пояснювати виявлені порушення.

Benson S. et al. (2020) встановили, що похмілля значно погіршує багатозадачність, знижує пильність, підвищує ментальну втоми та тривожність [13]. Це має критичне значення для професій, де необхідна одночасна обробка множинної інформації, зокрема для водіїв. Gunn C. et al. (2021) виявили, що похмілля не впливає значно на інгібіцію відповіді, але збільшує сприйняття ментальне зусилля для виконання завдань [14]. Це пояснює, чому люди у стані «безсимптомного похмілля» можуть не усвідомлювати когнітивних дефіцитів – вони здатні виконувати завдання, але з більшими зусиллями та меншою швидкістю.

Ayre E. et al. (2021) встановили, що тяжкість похмілля корелювала з погіршенням якості сну та когнітивних функцій [15]. Навіть при контролі якості сну похмілля продовжувало негативно впливати на продуктивність, що свідчить про незалежний механізм впливу метаболітів алкоголю. У нашому дослідженні ми не оцінювали якість сну, але всі досліджувані проходили тестування в однакових умовах, що дозволяє припустити, що виявлені порушення зумовлені саме впливом алкогольних метаболітів.

Chavarria J. et al. (2022) у лонгітюдному дослідженні (N = 104, 5 років) показали, що суб'єктивне сподобання алкоголю є фактором ризику для частоти похмілля [16]. Ayre E. et al. (2022) показали, що похмілля значно погіршує розподіл уваги при виконанні подвійного завдання [17]. Alford C. et al. (2020) також оцінювали вплив похмілля в домашніх умовах і виявили значне погіршення настрою та зниження когнітивної продуктивності при виконанні повсякденних завдань [18].

Hudson F. та Gunn C. (2023) виявили, що особи з нижчим рівнем контролю уваги частіше повідомляли про негативний вплив похмілля на повсякденну діяльність [19]. Це може мати значення для професійного відбору осіб, які працюють у сферах підвищеного ризику.

Практичне значення наших результатів полягає у можливості розробки конкретних рекомендацій для нормативних документів. Якщо наявність у крові концентрації алкоголю понад 0,2 г/л чітко регламентується законодавством як обтяжуючий фактор, то вплив метаболітів алкоголю після повної елімінації етанолу з організму залишається поза увагою регуляторів. Наші дані вказують на необхідність встановлення періоду утримання від керування транспортом та виконання відповідальних завдань протягом щонайменше 60 хв. після досягнення нульового показника алкотестера.

ВИСНОВКИ

Встановлена наявність впливу «безсимптомного похмілля» після алкогольного сп'яніння, при якому вміст алкоголю не перевищував 0,5 проміле, на когнітивні функції людини, зокрема швидкість реакції людини.

Доведено, що в інтервалі часу до 30 хв. після повного виверження спостерігається статистично достовірне сповільнення швидкості реакції людини.

Наявність статистично значимої відмінності у швидкості реакції між чоловіками та жінками, що виникає через 60 хв. від початку виверження,

and rapid switching, which may explain the observed impairments.

Benson S. et al. (2020) found that hangover significantly impairs multitasking, reduces alertness, and increases mental fatigue and anxiety [13]. This is of critical importance for professions requiring simultaneous processing of multiple information streams, particularly for drivers. Gunn C. et al. (2021) demonstrated that hangover does not significantly affect response inhibition but increases perceived mental effort required to perform tasks [14]. This explains why individuals in a state of «asymptomatic hangover» may not be aware of cognitive deficits: they are able to perform tasks, but with greater effort and reduced speed.

Ayre E. et al. (2021) found that hangover severity correlated with poorer sleep quality and cognitive functioning [15]. Even after controlling for sleep quality, hangover continued to negatively affect performance, indicating an independent mechanism related to alcohol metabolites. In our study, sleep quality was not assessed; however, all participants were tested under identical conditions, which allows assuming that the observed impairments were attributable to the effects of alcohol metabolites.

Chavarria J. et al. (2022), in a longitudinal study (N = 104, 5 years), showed that subjective liking of alcohol is a risk factor for hangover frequency [16]. Ayre E. et al. (2022) demonstrated that hangover significantly impairs divided attention during dual-task performance [17]. Alford C. et al. (2020) also assessed hangover effects in home settings and identified significant mood deterioration and reduced cognitive performance during everyday activities [18].

Hudson F. and Gunn C. (2023) found that individuals with lower levels of attentional control more frequently reported a negative impact of hangover on daily functioning [19]. This may be relevant for professional selection in high-risk occupations.

The practical significance of our results lies in the potential development of specific recommendations for regulatory documents. While the presence of blood alcohol concentrations exceeding 0.2 g/L is clearly regulated by law as an aggravating factor, the influence of alcohol metabolites after complete elimination of ethanol from the body remains outside the attention of regulators. Our data indicate the need to establish a period of abstinence from driving and performing responsible tasks for at least 60 minutes after achieving a zero breath alcohol analyzer reading.

CONCLUSIONS

The presence of an effect of «asymptomatic hangover» following alcohol intoxication with a blood alcohol concentration not exceeding 0.5‰ on human cognitive functions, particularly reaction time, was established.

It was demonstrated that within a time interval of up to 30 minutes after complete sobriety, a statistically significant slowing of human reaction time is observed.

The presence of a statistically significant difference in reaction time between men and women occurring 60 minutes after the onset of sobriety indicates the need to consider this time interval as a risk factor.

свідчить про необхідність врахування даного часового інтервалу, як фактора ризику.

Виявлення впливу «безсимптомного похмілля» на швидкість реакції людини протягом однієї години після протверезіння має бути враховане в рекомендаціях та нормативних документах Міністерство охорони здоров'я України як фактор ризику для осіб – водіїв, пілотів, операторів виробничих процесів та ін., де її сповільнення може загрожувати життю та здоров'ю оточуючих.

The identified effect of «asymptomatic hangover» on human reaction time during the first hour after sobriety should be taken into account in the recommendations and regulatory documents of the Ministry of Health of Ukraine as a risk factor for drivers, pilots, operators of industrial processes, and other professionals for whom reaction slowing may pose a threat to the life and health of others.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Статистика ДТП. Київ: Патрульна поліція. 2024. URL: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/>
2. Аналітика: Аварії за участю нетверезих водіїв 2024. Київ: OpenDataBot. 2024. URL: <https://opendatabot.ua/analytics/drunk-dtp-2024>
3. Van Schoenroest Lantman M., van de Loo A.J., Mackus M., Verster J.C. Development of a definition for the alcohol hangover: Consumer descriptions and expert consensus. *Current Drug Abuse Reviews*. 2016; 9, № 2. P. 148–154. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874473710666170216125822>
4. Verster J.C., Scholey A., van de Loo A.J.A.E., Benson S., Stock A.K. Updating the definition of the alcohol hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9, № 3. P. 823. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030823>
5. Verster J.C., Kruisselbrink L.D., Slot K.A., Anogeianaki A., Adams S., Alford C., et al. Sensitivity to experiencing alcohol hangovers: Reconsideration of the 0.11% blood alcohol concentration (BAC) threshold for having a hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9, № 1. P. 179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9010179>
6. Alford C., Broom C., Carver H., Johnson S.J., Lands S., Reece R., Verster J.C. The impact of alcohol hangover on simulated driving performance during a «commute to work»: Zero and residual alcohol effects compared. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9, № 5. P. 1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051435>
7. Gunn C., Mackus M., Griffin C., Munafò M.R., Adams S. A systematic review of the next-day effects of heavy alcohol consumption on cognitive performance. *Addiction*. 2018; 113, № 12. P. 2182–2193. DOI: <https://doi.org/10.1111/add.14404>
8. Kruisselbrink L.D. Chapter 41 - The Neurocognitive Effects of Alcohol Hangover: Patterns of Impairment/Nonimpairment Within the Neurocognitive Domains of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. *Neuroscience of Alcohol: Mechanisms and Treatment*. London: Academic Press. 2019. P. 391–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813125-1.00041-6>
9. Palmer E., Tyacke R., Sastre M., Lingford-Hughes A., Nutt D., Ward R.J. Alcohol hangover: Underlying biochemical, inflammatory and neurochemical mechanisms. *Alcohol and Alcoholism*. 2019; 54, № 3. P. 196–203. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcal/agz016>
10. Scholey A., Benson S., Kaufman J., Terpstra C., Ayre E., Verster J.C. et al. Effects of alcohol hangover on cognitive performance: Findings from a field/internet mixed methodology study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8, № 4. P. 440. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8040440>
11. Devenney L.E., Coyle K.B., Verster J.C. Memory and attention during an alcohol hangover. *Human Psychopharmacology*. 2019; 34, № 4. P. e2701. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2701>
12. van Lawick van Pabst A.E., Devenney L.E., Verster J.C. Sex differences in the presence and severity of alcohol hangover symptoms. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8, № 6. P. 867. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060867>
13. Benson S., Verster J.C., Alford C., Scholey A. Alcohol hangover and multitasking: Effects on mood, cognitive performance, stress reactivity, and perceived effort. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9, № 4. P. 1154. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041154>
14. Gunn C., Fairchild G., Verster J.C., Adams S. The effects of alcohol hangover on response inhibition and attentional bias towards alcohol-related stimuli. *Healthcare*. 2021; 9, № 4. P. 373. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare9040373>
15. Ayre E., Scholey A., White D., Devilly G.J., Kaufman J., Verster J.C. et al. The relationship between alcohol hangover severity, sleep and cognitive performance: A naturalistic study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10, № 23. P. 5691. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10235691>
16. Chavarria J., Vrana S.R., Gulliver S.B., Oleski J., Finn P.R., Diaz-Granados J.L. et al. Acute alcohol rewarding effects as a risk factor for hangover frequency. *Addictive Behaviors*. 2022; 129. P. 107279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107279>
17. Ayre E., Benson S., Garrissom H., Cox K. H. M., Verster J.C., Scholey A. Effects of alcohol hangover on attentional resources during a verbal memory/psychomotor tracking dual attention task.

REFERENCES

1. Road traffic accident statistics. Kyiv: Patrol Police. 2024. (In Ukrainian). URL: <https://patrolpolice.gov.ua/statystyka/>
2. Analytics: Accidents with drunk drivers 2024. Kyiv: OpenDataBot. 2024. (In Ukrainian). URL: <https://opendatabot.ua/analytics/drunk-dtp-2024>
3. Van Schoenroest Lantman M., van de Loo A.J., Mackus M., Verster J.C. Development of a definition for the alcohol hangover: Consumer descriptions and expert consensus. *Current Drug Abuse Reviews*. 2016; 9(2):148–54. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874473710666170216125822>
4. Verster J.C., Scholey A., van de Loo A.J.A.E., Benson S., Stock A.K. Updating the definition of the alcohol hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(3):823. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030823>
5. Verster J.C., Kruisselbrink L.D., Slot K.A., Anogeianaki A., Adams S., Alford C., et al. Sensitivity to experiencing alcohol hangovers: Reconsideration of the 0.11% blood alcohol concentration (BAC) threshold for having a hangover. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(1):179. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9010179>
6. Alford C., Broom C., Carver H., Johnson S.J., Lands S., Reece R., Verster J.C. The impact of alcohol hangover on simulated driving performance during a «commute to work»: Zero and residual alcohol effects compared. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(5):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051435>
7. Gunn C., Mackus M., Griffin C., Munafò M.R., Adams S. A systematic review of the next-day effects of heavy alcohol consumption on cognitive performance. *Addiction*. 2018; 113(12):2182–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/add.14404>
8. Kruisselbrink L.D. Chapter 41 - The Neurocognitive Effects of Alcohol Hangover: Patterns of Impairment/Nonimpairment Within the Neurocognitive Domains of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. *Neuroscience of Alcohol: Mechanisms and Treatment*. London: Academic Press. 2019. p. 391–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813125-1.00041-6>
9. Palmer E., Tyacke R., Sastre M., Lingford-Hughes A., Nutt D., Ward R.J. Alcohol hangover: Underlying biochemical, inflammatory and neurochemical mechanisms. *Alcohol and Alcoholism*. 2019; 54(3):196–203. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcal/agz016>
10. Scholey A., Benson S., Kaufman J., Terpstra C., Ayre E., Verster J.C., et al. Effects of alcohol hangover on cognitive performance: Findings from a field/internet mixed methodology study. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(4):440. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8040440>
11. Devenney L.E., Coyle K.B., Verster J.C. Memory and attention during an alcohol hangover. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2019; 34(4):e2701. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2701>
12. van Lawick van Pabst A.E., Devenney L.E., Verster J.C. Sex differences in the presence and severity of alcohol hangover symptoms. *Journal of Clinical Medicine*. 2019; 8(6):867. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060867>
13. Benson S., Verster J.C., Alford C., Scholey A. Alcohol hangover and multitasking: Effects on mood, cognitive performance, stress reactivity, and perceived effort. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(4):1154. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041154>
14. Gunn C., Fairchild G., Verster J.C., Adams S. The effects of alcohol hangover on response inhibition and attentional bias towards alcohol-related stimuli. *Healthcare*. 2021; 9(4):373. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare9040373>
15. Ayre E., Scholey A., White D., Devilly G.J., Kaufman J., Verster J.C., et al. The relationship between alcohol hangover severity, sleep and cognitive performance: A naturalistic study. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(23):5691. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10235691>
16. Chavarria J., Vrana S.R., Gulliver S.B., Oleski J., Finn P.R., Diaz-Granados J.L., et al. Acute alcohol rewarding effects as a risk factor for hangover frequency. *Addictive Behaviors*. 2022; 129:107279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107279>
17. Ayre E., Benson S., Garrissom H., Cox K.H.M., Verster J.C., Scholey A. Effects of alcohol hangover on attentional resources during a verbal memory/psychomotor tracking dual attention

- Psychopharmacology*. 2022. Vol. 239, № 8. P. 2695–2704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06150-4>
18. Alford C., Broom C., Carver H., Johnson S.J., Verster J.C., Stephens R. The effects of alcohol hangover on mood and performance assessed at home. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1068. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041068>
19. Hudson F., Gunn C. Does personality, trait emotion regulation, and trait attentional control contribute toward the experience and impact of an alcohol hangover? *Healthcare*. 2023. Vol. 11, № 7. P. 1033. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11071033>

- task. *Psychopharmacology*. 2022;239(8):2695–704. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06150-4>
18. Alford C., Broom C., Carver H., Johnson S.J., Verster J.C., Stephens R. The effects of alcohol hangover on mood and performance assessed at home. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1068. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9041068>
19. Hudson F., Gunn C. Does personality, trait emotion regulation, and trait attentional control contribute toward the experience and impact of an alcohol hangover? *Healthcare*. 2023;11(7):1033. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare11071033>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Відносно невелика вибірка ($n = 42$) та одно-центровий характер дослідження обмежують узагальнення результатів на ширші популяції. Дослідження проводилося в лабораторних умовах із використанням комп'ютеризованих тестів швидкості реакції. Вивчався один рівень інтоксикації (до 0,5‰), без врахування типу алкогольних напоїв та індивідуальних метаболічних особливостей учасників. Для мінімізації впливів застосовано стандартизовані протоколи тестування, калібровані прилади вимірювання, чіткі критерії включення/виключення учасників та валідовані статистичні методи. Втім, визначені обмеження не нівелюють практичну цінність отриманих результатів, а лише окреслюють вектори для наступних етапів наукового пошуку. Подальше уточнення та вдосконалення виявлених закономірностей потребує проведення мультицентрових досліджень з більшими вибірками, різними рівнями інтоксикації та оцінкою ширшого спектра когнітивних функцій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є продовження досліджень для виявлення впливу «безсимптомного похмілля» на інші когнітивні функції людини, зокрема її увагу. Крім того, важливим напрямком є впровадження результатів дослідження в роботу Міністерства охорони здоров'я та Міністерства внутрішніх справ України для розробки нормативно-правових актів та рекомендацій, інформування співробітників потенційно небезпечних професій.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Дотримання етичних норм

Дослідження проводилось у відповідності до основних положень та Правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації з прав людини, Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, Законів України, наказів Міністерства охорони здоров'я України та вимогами Етичного кодексу лікаря України. Всі учасники дослідження – особи віком понад 21 рік із задовільним станом здоров'я без виражених симптомів захворювань. Рівень алкоголю в крові не перевищував 0,5 проміле, що відповідає субклінічному рівню алкогольного сп'яніння. Жоден елемент роботи не містить плагіату чи фабрикації даних. Всі джерела інформації відповідно процитовані та належним чином оформлені.

Limitations of the study

The authors of the manuscript consciously acknowledge that the presented study has limitations due to its design and implementation. The relatively small sample size ($n = 42$) and the single-center nature of the study limit the generalizability of the results to wider populations. The study was conducted in laboratory conditions using computerized reaction speed tests. One level of intoxication (up to 0.5‰) was studied, without taking into account the type of alcoholic beverages and individual metabolic characteristics of the participants. To minimize the effects, standardized testing protocols, calibrated measuring devices, clear inclusion/exclusion criteria for participants, and validated statistical methods were used. However, the identified limitations do not eliminate the practical value of the results obtained, but only outline vectors for the next stages of scientific research. Further clarification and improvement of the revealed patterns requires multicenter studies with larger samples, different levels of intoxication, and assessment of a wider range of cognitive functions.

Prospects for further research

Prospects for further research include the continuation of studies aimed at identifying the effects of «asymptomatic hangover» on other human cognitive functions, particularly attention. In addition, an important direction is the implementation of the study results in the activities of the Ministry of Health and the Ministry of Internal Affairs of Ukraine for the development of regulatory and legal acts and recommendations, as well as for informing employees of potentially hazardous professions.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethics statement

The study was conducted in accordance with the fundamental principles and rules of humane treatment of patients, in compliance with the requirements of the Tokyo Declaration of the World Medical Association, the International guidelines of the Declaration of Helsinki on human rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the laws of Ukraine, the orders of the Ministry of Health of Ukraine, and the requirements of the Ethical Code of the Physician of Ukraine. All study participants were individuals over 21 years of age in satisfactory health, without pronounced symptoms of disease. Blood alcohol levels did not exceed 0.5‰, corresponding to a subclinical level of alcohol intoxication. No element of this work contains plagiarism or data fabrication. All sources of information were appropriately cited and properly formatted.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript consciously certify that in the process of conducting the research and preparing this manuscript, they did not use any generative artificial intelligence tools or services to perform any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed without the involvement of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Первинні дані дослідження, включаючи результати тестування швидкості реакції, анкетні дані учасників та статистичні розрахунки, зберігаються в архіві кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України. Дані можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента з урахуванням вимог конфіденційності, етичних норм та чинного законодавства України щодо захисту персональних даних.

Data availability statement

The primary study data, including reaction time test results, participants' questionnaire data, and statistical calculations, are stored in the archive of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. The data may be provided upon a justified request to the corresponding author, in compliance with confidentiality requirements, ethical standards, and the current legislation of Ukraine on personal data protection.

Інформація про фінансування

Автори заявляють, що вони не отримували жодної фінансової підтримки від інших осіб чи організацій для проведення чи публікації поточної роботи. Автори заявляють, що у них немає відомих конкуруючих фінансових інтересів або особистих стосунків, які могли б вплинути на роботу, про яку йдеться в цій статті. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України «Судово-медична оцінка впливу наслідків субклінічного алкогольного сп'яніння на когнітивні функції людини», номер державної реєстрації 0125U000571, термін виконання 2025–2027 рр. Фінансування здійснюється власними коштами установи.

Funding information

The authors declare that they received no financial support from any individuals or organizations for the conduct or publication of this study. The authors also declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have influenced the work reported in this article. The study was carried out within the framework of the research project of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Forensic medical assessment of the impact of the consequences of subclinical alcohol intoxication on human cognitive functions», state registration number 0125U000571, duration 2025–2027. Funding was provided from the institution's own resources.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Біляков Андрій Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;

e-mail: venik316@gmail.com

mob.: +38 (050) 382-22-94

Внесок автора: концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті, критичне рецензування, остаточне затвердження статті.

Михайличенко Борис Валентинович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;

e-mail: mbv111958@gmail.com

mob.: +38 (050) 448-35-20

Внесок автора: збір та аналіз даних, відповідальність за статистичний аналіз, написання статті, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Biliakov Andrii Mykolaivych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;

e-mail: venik316@gmail.com

mob.: +38 (050) 382-22-94

Author's contribution: concept and design of the study, data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, manuscript writing, critical revision, final approval of the article.

Mykhailychenko Borys Valentinovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;

e-mail: mbv111958@gmail.com

mob.: +38 (050) 448-35-20

Author's contribution: data collection and analysis, responsibility for statistical analysis, manuscript writing, final approval of the article.

Плетенецька Аліна Олександрівна – доктор медичних наук, доцент, доцент кафедри судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01021;

е-mail: fantasylinka@gmail.com

моб.: +38 (063) 422-94-66

Внесок автора: концепція та дизайн роботи, збір та аналіз даних, написання статті, критичне рецензування.

Pletenetska Alina Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01021;

е-mail: fantasylinka@gmail.com

mob.: +38 (063) 422-94-66

Author's contribution: concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, critical revision.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
26.11.2025

Отримано після рецензування
Received after review
19.01.2026

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06>

УДК: 616.12-009.72-06:616.12-008.331.1]:616.988:578.834:613.84



Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння

Хамуляк Х.М., <https://orcid.org/0000-0003-4616-6578>, e-mail: hamulakh@gmail.com

Соломенчук Т.М., <https://orcid.org/0000-0002-6153-0457>, e-mail: profsolomenchuk@ukr.net

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

24-hour blood pressure profile in patients with unstable angina: effects of post-Covid-19 syndrome and smoking

Khamuliak Kh.M., <https://orcid.org/0000-0003-4616-6578>, e-mail: hamulakh@gmail.com

Solomenchuk T.M., <https://orcid.org/0000-0002-6153-0457>, e-mail: profsolomenchuk@ukr.net

State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

нестабільна стенокардія, постковідний синдром, добове моніторування артеріального тиску, циркадний профіль артеріального тиску, куріння.

Для кореспонденції:

Хамуляк Христина Михайлівна
Державне некомерційне підприємство
«Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра сімейної медицини, кардіології
та медицини невідкладних станів,
факультет післядипломної освіти;
вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів,
Україна, 79010;
e-mail: hamulakh@gmail.com

© Хамуляк Х.М.,
Соломенчук Т.М., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Постковідний синдром супроводжується тривалими порушеннями серцево-судинної регуляції, зокрема змінами добового профілю артеріального тиску, що може погіршувати перебіг ішемічної хвороби серця та підвищувати ризик ускладнень. Роль куріння у формуванні цих порушень залишається недостатньо вивченою.

Мета роботи – оцінити особливості добового профілю артеріального тиску у пацієнтів із нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

Матеріали та методи. Обстежено 147 пацієнтів із нестабільною стенокардією, розподілених на групи з постковідним синдромом і без нього, а також на підгрупи курців і некурців. Усім виконано добове моніторування артеріального тиску з аналізом основних показників.

Результати. У пацієнтів із постковідним синдромом виявлено вищі середньодобові та нічні рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску, більші значення пульсового тиску та індексу часу гіпертензії, а також значно більшу частоту патологічних циркадних профілів артеріального тиску, зокрема типу «night-peaker». Курці мали достовірно вищі показники артеріального тиску та гірші параметри добового профілю порівняно з некурцями. Частота перевищення цільових рівнів артеріального тиску та показників навантаження тиском була максимальною у підгрупі курців із постковідним синдромом. Найбільш несприятливі показники спостерігалися саме у пацієнтів із постковідним синдромом та звичкою куріння.

Висновки. Постковідний синдром асоціюється з більш вираженими патологічними змінами добового ритму артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією, включно з вищими середніми рівнями артеріального тиску та частішими несприятливими циркадними фенотипами («non-dipper», «night-peaker»). Постковідний синдром та куріння незалежно погіршують показники добового артеріального тиску, але їх поєднання має синергічний негативний вплив на добовий профіль артеріального тиску та зростання кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із нестабільною стенокардією.

Для цитування:

Хамуляк Х.М., Соломенчук Т.М. Добовий профіль артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією: вплив постковідного синдрому та звички куріння. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34. № 1(58). С. 77–92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06>

Keywords:

unstable angina, post-COVID-19 syndrome, ambulatory blood pressure monitoring, circadian blood pressure profile, smoking.

For correspondence:

Khamuliak Khrystyna Mykhailivna
State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education; 69 Pekarska Str, Lviv, Ukraine, 79010; e-mail: hamulakh@gmail.com

© Khamuliak Kh.M.,
Solomenchuk T.M., 2026

ABSTRACT

Background. Post-COVID-19 syndrome is associated with long-term disturbances of cardiovascular regulation, including alterations in the circadian blood pressure profile, which may worsen the course of ischemic heart disease and increase the risk of complications. The role of smoking in the development of these abnormalities remains insufficiently studied.

Purpose – to assess the characteristics of the ambulatory blood pressure profile in patients with unstable angina depending on the presence of post-COVID-19 syndrome and smoking status.

Materials and Methods. A total of 147 patients with unstable angina were examined and divided into groups with and without post-COVID-19 syndrome, as well as into subgroups of smokers and non-smokers. All patients underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring with analysis of the main parameters.

Results. Patients with post-COVID syndrome demonstrated higher 24-hour and nighttime systolic and diastolic blood pressure levels, higher pulse pressure values and blood pressure load indices, as well as a significantly higher prevalence of abnormal circadian blood pressure patterns, particularly the «night-peaker» type. Smokers had significantly higher blood pressure levels and worse ambulatory blood pressure profile parameters compared with non-smokers. The highest frequency of exceeding target blood pressure levels and blood pressure load indices was observed in smokers with post-COVID syndrome. The most unfavorable parameters were found in patients with post-COVID syndrome who smoked.

Conclusions. Post-COVID-19 syndrome is associated with more pronounced pathological changes in the circadian blood pressure rhythm in patients with unstable angina, including higher mean blood pressure levels and a higher prevalence of unfavorable circadian phenotypes («non-dipper», «night-peaker»). Post-COVID syndrome and smoking independently worsen ambulatory blood pressure parameters; however, their combination has a synergistic negative effect on the blood pressure profile and increases cardiovascular risk in patients with unstable angina.

For citation:

Khamuliak KhM, Solomenchuk TM. 24-hour blood pressure profile in patients with unstable angina: effects of post-Covid-19 syndrome and smoking. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026;34(1(58)):77–92. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-06>

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск
АГ – артеріальна гіпертензія
АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент
АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДАТдоб – середньодобовий діастолічний артеріальний тиск
ДАТд – денний діастолічний артеріальний тиск
ДАТн – нічний діастолічний артеріальний тиск
ДІ – добовий індекс
ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску
ІА – індекс атерогенності
ІЧ – індекс часу гіпертензії
ІХС – ішемічна хвороба серця
НС – нестабільна стенокардія
ПАТ – пульсовий артеріальний тиск
ПАТдоб – середньодобовий пульсовий артеріальний тиск
САТ – систолічний артеріальний тиск
САТдоб – середньодобовий систолічний артеріальний тиск
САТд – денний систолічний артеріальний тиск
САТн – нічний систолічний артеріальний тиск
ЧСС – частота серцевих скорочень
РАС – постковідний синдром
ЕСС – Європейське товариство кардіологів
ЕШН – Європейське товариство гіпертензії
АВРМ – амбулаторне добове моніторування артеріального тиску

ABBREVIATIONS

ABPM – ambulatory blood pressure monitoring
ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2
ACS – acute coronary syndrome
BP – blood pressure
DBP – diastolic blood pressure
DBPv – diastolic blood pressure variability
HR – heart rate
IHD – ischemic heart disease
PACS – post-acute COVID-19 syndrome (post-COVID syndrome)
PP – pulse pressure
SBP – systolic blood pressure
SBPv – systolic blood pressure variability
UA – unstable angina
24-h SBP – 24-hour systolic blood pressure
24-h DBP – 24-hour diastolic blood pressure
24-h PP – 24-hour pulse pressure
Daytime SBP – daytime systolic blood pressure
Night-time SBP – nighttime systolic blood pressure
Daytime DBP – daytime diastolic blood pressure
Night-time DBP – nighttime diastolic blood pressure
SBP load index – systolic blood pressure load index
DBP load index – diastolic blood pressure load index
SBP dipping index – systolic blood pressure dipping index
DBP dipping index – diastolic blood pressure dipping index
SE – standard error
ESC – European Society of Cardiology
ESH – European Society of Hypertension

ВСТУП

Постковідний синдром (long-COVID, PACS) – патологічний стан, який описують як тривалі (персистуючі) симптоми різної інтенсивності, що продовжуються більше 3-х місяців після гострої інфекції SARS-CoV-2 [1]. Клінічна картина постковідного синдрому є варіабельною, оскільки симптоми можуть репрезентувати усі системи організму, де експресовані рецептори ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), зокрема – серцево-судинну систему. Згідно з дослідженням Whitaker M et al., в яке залучили більше 600 тисяч пацієнтів, основними скаргами з боку кардіоваскулярної системи у пацієнтів із PACS були біль у грудях та аритмія [2]. Патолофізіологічне підґрунтя PACS все ще вивчається, проте на даний час розглядається декілька механізмів, серед яких: пряма цитотоксична дія вірусу, ендотеліальна дисфункція, імунна дисрегуляція, стійкі порушення функції АПФ-2 [3].

Сучасні клінічні дослідження передбачають пошук потенційних факторів ризику та предикторів погіршення перебігу як постковідного синдрому, так і прогресування кардіоваскулярного ризику. Таким чинником може розглядатись тютюнопаління, що є модулятором постковідних патологічних процесів внаслідок безпосереднього впливу нікотину та/або опосередкованого ним каскаду прозапальних ефектів. Згідно з результатами обсерваційного дослідження, у якому взяли участь 50 курців та 50 некурців із артеріальною гіпертензією (АГ) та COVID-19, саме у групі курців виявили більш несприятливий клінічний профіль у вигляді достовірно вищої частоти серцевих скорочень (ЧСС), більшого розміру та діаметра лівого передсердя (ЛП), товщини міжшлуночкової перегородки, порушення ліпідного обміну та ниркового профілю, підвищені рівні показників запалення [4].

З іншого боку, інфекція SARS-CoV-2 може спричинити підвищення артеріального тиску (АТ) та прогресування АГ. Згідно з дослідженням Nzokou et al. (2022), у період гострої фази COVID-19 у пацієнтів збільшилися денний, нічний та 24-годинний діастолічний АТ порівняно з попередніми періодами [5]. Деякі із досліджень демонструють підвищений ризик виникнення АГ після COVID-19 або погіршення контролю АГ. Згідно з даними дослідження «The ESH ABPM COVID-19 Study» (Ostrowska et al.), у пацієнтів під час пандемії зросла частота неконтрольованої АГ з 9% до 20,8%, тоді як у допандемічній групі контроль АТ поліпшився, головним негативним чинником виявився сам факт пандемічного періоду [6].

Узагальнені дані доступної літератури Teymourzadeh et al. (2025), підтверджують підвищений ризик виникнення АГ після COVID-19. Основні механізми, які, ймовірно, лежать в основі розвитку АГ після COVID-19, пов'язані зокрема з прямим впливом вірусу через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), порушення функції ренін-ангіотензинової системи, стійке запалення та пошкодження ендотелію судин [7]. Автори іншого дослідження вказують, що інфекція COVID-19 може прискорювати зміни в артеріальних судинах і підвищувати ризик

INTRODUCTION

Post-COVID-19 syndrome (long-COVID, PACS) is a pathological condition described as persistent symptoms of varying intensity that continue for more than 3 months after acute SARS-CoV-2 infection [1]. The clinical presentation of post-COVID syndrome is variable, since symptoms may involve all body systems where angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) receptors are expressed, including the cardiovascular system. According to a study by Whitaker M et al., which included more than 600 thousand patients, the main cardiovascular complaints in patients with PACS were chest pain and arrhythmia [2]. The pathophysiological basis of PACS is still under investigation; however, several mechanisms are currently considered, including direct cytotoxic viral effects, endothelial dysfunction, immune dysregulation, and persistent impairment of ACE-2 function [3].

Current clinical research focuses on identifying potential risk factors and predictors of worsening both post-COVID syndrome and the progression of cardiovascular risk. Smoking may be considered such a factor, acting as a modulator of post-COVID-19 pathological processes due to the direct effect of nicotine and/or the cascade of pro-inflammatory effects mediated by it. According to the results of an observational study involving 50 smokers and 50 non-smokers with arterial hypertension (AH) and COVID-19, the smoker group demonstrated a more unfavorable clinical profile, including significantly higher heart rate (HR), larger left atrial (LA) size and diameter, increased interventricular septal thickness, lipid metabolism disturbances, renal profile abnormalities and elevated inflammatory markers [4].

On the other hand, SARS-CoV-2 infection may lead to increased blood pressure (BP) and progression of AH. According to the study by Nzokou et al. (2022), during the acute phase of COVID-19 patients demonstrated increased daytime, nighttime, and 24-hour diastolic BP compared with previous periods [5]. Some studies demonstrate an increased risk of developing AH after COVID-19 or worsening BP control. According to the ESH ABPM COVID-19 Study (Ostrowska et al.), during the pandemic the prevalence of uncontrolled hypertension increased from 9% to 20.8%, whereas in the pre-pandemic group BP control improved, the main negative factor was the pandemic period itself [6].

Summarized data from the available literature by Teymourzadeh et al. (2025) confirm an increased risk of AH after COVID-19. The main mechanisms likely underlying the development of AH after COVID-19 are associated, in particular, with the direct viral effect through ACE-2 receptors, dysfunction of the renin-angiotensin system, persistent inflammation, and vascular endothelial damage [7]. Authors of another study indicate that COVID-19 infection may accelerate changes in arterial vessels and increase the risk of further development of hypertension due to endothelial injury [8].

These results indicate the negative effect of smoking both on the course of post-COVID-19 and directly on AH during the pandemic; however, there is currently no clear consensus regarding its role in the pathophysiology of post-COVID-19 syndrome in cardiovascular patients

подальшого розвитку АГ через ендотеліальне ушкодження [8].

Ці результати свідчать про негативний вплив куріння як на перебіг пост-COVID-19, так і безпосередньо АГ в умовах пандемії, хоча наразі немає чіткого консенсусу щодо його значення у патофізіології постковідного синдрому у кардіологічних пацієнтів в цілому. Особливого значення ця проблема набуває у пацієнтів з гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС), зокрема, – нестабільною стенокардією (НС).

Мета роботи – оцінити особливості добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з нестабільною стенокардією залежно від наявності постковідного синдрому та фактора куріння.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано на базі Центру серця та судин, відділення кардіології та реперфузійної терапії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Пантелеймона» Комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання міста Львова». До дослідження залучено 147 пацієнтів із нестабільною стенокардією віком 35–76 років (середній вік – $60,32 \pm 0,66$ р.). Серед обстежених жінки становили 17,69% ($n = 26$), чоловіки – 82,31% ($n = 121$).

До першої (I) групи включено 87 пацієнтів (59,18%) із наявним постковідним синдромом (середній вік $61,08 \pm 0,72$ р.), до другої (II) групи – 60 осіб (40,81%) без ознак постковідного синдрому (середній вік $59,22 \pm 1,22$ р.). З урахуванням статусу куріння пацієнтів кожної групи додатково розподілено на підгрупи: 1А та 2А – курці (загалом 64 пацієнти, 43,54%), 1Б та 2Б – некурці (83 пацієнти, 56,46%).

Таким чином, до підгрупи 1А увійшли 36 пацієнтів-курців із постковідним синдромом (24,49%), до підгрупи 2А – 28 курців без постковідного синдрому (19,04%), до підгрупи 1Б – 51 пацієнт із постковідним синдромом без фактора куріння (34,69%), а до підгрупи 2Б – 32 пацієнти без постковідного синдрому та без звички куріння (21,77%).

Досліджувані групи були зіставлюваними за основними супутніми захворюваннями та серцево-судинними факторами ризику. Частота АГ становила 100% в обох групах; поширеність цукрового діабету – 27,59% у I-й групі та 28,33% у II-й групі ($p > 0,05$); ожиріння I–III ступеня – 40,23% у пацієнтів із постковідним синдромом і 36,67% у пацієнтів без нього ($p > 0,05$). Порівняльний аналіз проводили з урахуванням наявності або відсутності постковідного синдрому та фактора куріння.

Критерії включення до дослідження: наявність нестабільної стенокардії, вік 35–75 років, письмова інформована згода на участь у дослідженні. До критеріїв виключення належали: декомпенсована серцева, ниркова або печінкова недостатність, гострі порушення мозкового кровообігу, гострі чи хронічні інфекційні захворювання, злоякісні новоутворення, гематологічні, аутоімунні та психічні хвороби, а також коматозні стани.

Діагноз нестабільної стенокардії встановлювали на підставі клінічної картини, результатів лабораторних та інструментальних методів обстеження (електрокардіографія, ехокардіографія) відповідно до рекомендацій

in general. This issue becomes particularly important in patients with acute forms of ischemic heart disease (IHD), in particular unstable angina (UA).

Objective – to assess the characteristics of the 24-hour blood pressure profile in patients with unstable angina depending on the presence of post-COVID-19 syndrome and smoking status.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was conducted at the Center of Heart and Vascular Diseases, Department of Cardiology and Reperfusion Therapy of the Separate Unit «Saint Panteleimon Hospital» of the First Territorial Medical Association of Lviv. A total of 147 patients with unstable angina aged 35–76 years were included in the study (mean age 60.32 ± 0.66 years). Among the examined patients, women accounted for 17.69% ($n = 26$) and men for 82.31% ($n = 121$).

Group I included 87 patients (59.18%) with post-COVID-19 syndrome (mean age 61.08 ± 0.72 years), while group II included 60 patients (40.81%) without signs of post-COVID-19 syndrome (mean age 59.22 ± 1.22 years). Considering smoking status, patients in each group were additionally divided into subgroups: IA and IIA – smokers (64 patients in total, 43.54%), and IB and IIB – non-smokers (83 patients, 56.46%).

Thus, subgroup IA included 36 smokers with post-COVID-19 syndrome (24.49%), subgroup IIA included 28 smokers without post-COVID-19 syndrome (19.04%), subgroup IB included 51 patients with post-COVID-19 syndrome without smoking (34.69%), and subgroup IIB included 32 patients without post-COVID-19 syndrome and without smoking (21.77%).

The study groups were comparable in terms of major comorbidities and cardiovascular risk factors. The prevalence of arterial hypertension was 100% in both groups; diabetes mellitus occurred in 27.59% of patients in group I and 28.33% in group II ($p > 0.05$); obesity grades I–III was observed in 40.23% of patients with post-COVID-19 syndrome and 36.67% of patients without it ($p > 0.05$). Comparative analysis was performed considering the presence or absence of post-COVID-19 syndrome and smoking status.

Inclusion criteria were unstable angina, age 35–75 years, and written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria included decompensated heart, renal, or hepatic failure, acute cerebrovascular events, acute or chronic infectious diseases, malignant neoplasms, hematological, autoimmune, and psychiatric disorders, as well as comatose conditions.

The diagnosis of unstable angina was established based on clinical presentation and results of laboratory and instrumental examinations (electrocardiography, echocardiography) according to the recommendations

Європейського товариства кардіологів (2020, 2023) та чинних національних протоколів [9, 10].

Наявність постковідного синдрому оцінювали із застосуванням шкали POST-COVID-19 Functional Status Scale [11].

Статус куріння визначали шляхом анкетування пацієнтів відповідно до критеріїв американської системи Behavioral Risk Factor Surveillance System [12].

Добове моніторування артеріального тиску проводили за допомогою апарата «АБПММ50» CONTEC TM (Heaco, Велика Британія) після стабілізації клінічного стану пацієнтів та максимально можливого відновлення основних гемодинамічних параметрів. Тривалість моніторування становила 24 години. Вимірювання артеріального тиску здійснювали з інтервалом 20 хвилин у денний період (06:00–1:59) та 30 хвилин у нічний період (22:00–05:59).

Аналізували такі параметри добового моніторування: систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) та пульсовий (ПАТ) АТ (середньодобові, середньоденні та середньонічні значення), індекс часу (ІЧ) гіпертензії для САТ та ДАТ, ступінь нічного зниження АТ за добовим індексом (ДІ), а також ЧСС.

Відповідно до рекомендацій ESC/ESH щодо добового моніторування артеріального тиску (ДМАТ) (2018), цільовими середніми значеннями вважали: добовий артеріальний тиск <130/80 мм рт. ст., денний <135/85 мм рт. ст., нічний <120/70 мм рт. ст.

Оцінку циркадного ритму АТ здійснювали згідно з чинними рекомендаціями: ДІ у межах 10–20% відповідав нормальному типу нічного зниження АТ (фенотип «dipper»), < 10% – недостатньому зниженню («non-dipper»), > 20% – надмірному зниженню («over-dipper»), < 0% – підвищенню нічного АТ («night-peaker») [13].

Лікування пацієнтів проводили відповідно до затверджених клінічних протоколів ведення хворих із гострим коронарним синдромом [9, 10]. Усі пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію з урахуванням індивідуальних клінічних особливостей, яка включала антитромбоцитарні препарати, інгібітори P2Y₁₂-рецепторів, антикоагулянти, статини, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-адреноблокатори, нітрати, а також діуретики.

Статистичну обробку отриманих результатів виконували з використанням програм Microsoft Excel 2021 та Statistica 10. Для всіх кількісних змінних попередньо оцінювали відповідність нормальному розподілу за допомогою критерію Шапіро–Вілка. У разі нормального розподілу дані представляли у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm SD$). Для порівняння середніх показників між двома незалежними вибірками з нормальним розподілом застосовували параметричний t-критерій Стьюдента. У разі відхилення розподілу від нормального результати подавали у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу – Me (25%; 75%). Для порівняння показників між незалежними групами з вільним розподілом застосовували непараметричний критерій Манна–Уїтні.

Для порівняння частот між групами використовували критерій χ^2 Пірсона. У разі, якщо очікувана частота у будь-якій клітинці таблиці була <5, застосовували точний критерій Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

of the European Society of Cardiology (2020, 2023) and current national guidelines [9, 10].

The presence of post-COVID-19 syndrome was assessed using the POST-COVID-19 Functional Status Scale [11].

Smoking status was determined using a questionnaire according to the criteria of the American Behavioral Risk Factor Surveillance System [12].

Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed using the ABPM 50 CONTEC TM device (Heaco, United Kingdom) after stabilization of the patients' clinical condition and maximal possible restoration of hemodynamic parameters. The monitoring duration was 24 hours. Blood pressure measurements were performed at 20-minute intervals during the daytime period (06:00–21:59) and at 30-minute intervals during the nighttime period (22:00–05:59).

The following parameters were analyzed: systolic (SBP), diastolic (DBP), and pulse (PP) blood pressure (mean 24-hour, daytime, and nighttime values), hypertension load index for SBP and DBP, degree of nocturnal BP reduction according to the dipping index, and heart rate.

According to ESC/ESH recommendations on ambulatory blood pressure monitoring (2018), target mean BP values were considered as follows: 24-hour BP <130/80 mmHg, daytime BP <135/85 mmHg, and nighttime BP <120/70 mmHg.

Circadian BP rhythm was assessed according to current recommendations: a dipping index of 10–20% corresponded to a normal nocturnal BP decrease («dipper»), <10% to insufficient decrease («non-dipper»), >20% to excessive decrease («over-dipper»), and <0% to nighttime BP increase («night-peaker») [13].

Patients received treatment according to approved clinical protocols for acute coronary syndrome management [9, 10]. All patients received optimal pharmacological therapy considering individual clinical characteristics, including antiplatelet agents, P2Y₁₂ receptor inhibitors, anticoagulants, statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, nitrates, and diuretics.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2021 and Statistica 10 software. The normality of distribution for quantitative variables was assessed using the Shapiro-Wilk test. In the case of normal distribution, data were presented as mean $\pm$ standard deviation ($M \pm SD$). The parametric Student's t-test was used to compare means between two independent samples with normal distribution. If the distribution deviated from normality, results were presented as median and interquartile range Me (25%; 75%), and comparisons between groups were performed using the Mann-Whitney test.

Pearson's χ^2 test was used to compare frequencies between groups. If the expected frequency in any cell was < 5, Fisher's exact test was applied. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведено порівняльний аналіз показників ДМАТ та часток пацієнтів із підвищеним АТ відносно рекомендованих цільових значень ДМАТ, залежно від наявності PACS і звички куріння у пацієнтів з НС.

Нами встановлено достовірно вищі рівні середньодобового САТ у групі пацієнтів із PACS (1-ша група) порівняно з групою пацієнтів без PACS (2-га група) – на 4,36 мм рт.ст. ($124,19 \pm 14,61$ мм рт.ст. (1) проти $119,83 \pm 16,15$ мм рт.ст. (2), $p = 0,03$). Встановлено також достовірно більші середні значення нічного АТ у 1-й групі, порівняно з 2-й групою: САТн ($121,08 \pm 15,85$ мм рт.ст. (1) проти $114,06 \pm 14,30$ мм рт.ст. (2), $p = 0,003$), ДАТн ($70,33 \pm 12,17$ мм рт.ст. (1) проти $67,49 \pm 9,81$ мм рт.ст. (2), $p = 0,05$) (табл. 1).

RESULTS

A comparative analysis of ABPM parameters and the proportions of patients with elevated BP relative to the recommended target ABPM values was performed depending on the presence of PACS and smoking status in patients with UA.

We found significantly higher mean 24-hour SBP levels in the group of patients with PACS (Group I) compared with the group of patients without PACS (Group II) – by 4.36 mmHg (124.19 ± 14.61 mmHg (I) vs 119.83 ± 16.15 mmHg (II), $p = 0.03$). Significantly higher mean nighttime BP values were also observed in Group I compared with Group II: nighttime SBP (121.08 ± 15.85 mmHg (I) vs 114.06 ± 14.30 mmHg (II), $p = 0.003$) and nighttime DBP (70.33 ± 12.17 mmHg (I) vs 67.49 ± 9.81 mmHg (II), $p = 0.05$) (Table 1).

Таблиця 1. Середні рівні показників добового профілю артеріального тиску у пацієнтів з НС 1-ї та 2-ї груп, залежно від фактора куріння (М $\pm$ SD)

Table 1. Mean values of ambulatory blood pressure profile parameters in patients with unstable angina in groups I and II depending on smoking status (mean $\pm$ SD)

Показник / Parameter	1-ша група (n = 87) / Group I			2-га група (n = 60) / Group II		
	1	1А (n = 36)	1Б (n = 51)	2	2А (n = 28)	2Б (n = 32)
САТдоб, мм рт. ст. 24-h SBP, mmHg	$124,19 \pm 14,61^*$	$129,19 \pm 16,37^* \# \&$	$120,73 \pm 12,26$	$119,83 \pm 13,59$	$122,82 \pm 16,15^*$	$117,13 \pm 10,32$
САТд, мм рт. ст. Daytime SBP, mmHg	$125,09 \pm 15,13$	$129,15 \pm 17,62^* \&$	$122,44 \pm 12,76$	$120,32 \pm 20,43$	$125,29 \pm 16,65^*$	$115,84 \pm 22,67$
САТн, мм рт. ст. Night-time SBP, mmHg	$121,08 \pm 15,85^*$	$127,82 \pm 16,85^* \# \&$	$116,59 \pm 13,54$	$114,06 \pm 14,30$	$116,29 \pm 17,57$	$112,06 \pm 10,43$
ДАТдоб, мм рт. ст. 24-h DBP, mmHg	$73,56 \pm 11,48$	$76,75 \pm 13,75^* \&$	$71,35 \pm 9,09$	$72,49 \pm 10,08$	$75,5 \pm 11,86^*$	$69,77 \pm 7,33$
ДАТд, мм рт. ст. Daytime DBP, mmHg	$74,99 \pm 12,14$	$77,56 \pm 15,19^* \&$	$73,31 \pm 9,44$	$74,31 \pm 11,04$	$77,36 \pm 12,74^*$	$71,55 \pm 8,56$
ДАТн, мм рт. ст. Night-time DBP, mmHg	$70,33 \pm 12,17^*$	$75,12 \pm 13,70^* \# \&$	$67,14 \pm 9,94$	$67,49 \pm 9,71$	$70,18 \pm 11,72^*$	$65,06 \pm 6,76$
ПАТдоб, мм рт.ст. 24-h PP, mmHg	$50,63 \pm 9,71^*$	$52,44 \pm 10,10 \# \&$	$49,38 \pm 9,32$	$47,51 \pm 8,09$	$47,67 \pm 8,48$	$47,35 \pm 7,86$
ПАТд, мм рт. ст. Daytime PP, mmHg	$50,08 \pm 9,31^*$	$51,53 \pm 9,38 \&$	$49,13 \pm 9,24$	$47,71 \pm 7,97$	$47,93 \pm 8,18$	$47,52 \pm 7,90$
ПАТн, мм рт. ст. Night-time PP, mmHg	$50,79 \pm 10,34^*$	$52,79 \pm 10,50 \# \&$	$49,45 \pm 10,11$	$46,58 \pm 10,44$	$46,11 \pm 10,36$	$47,00 \pm 10,67$
ІЧ САТд, % SBP load index (day), %	$28,33 \pm 30,47$	$38,45 \pm 34,18 \&$	$21,33 \pm 25,69$	$21,03 \pm 27,80$	$28,95 \pm 34,15^*$	$13,88 \pm 18,25$
ІЧ САТн, % SBP load index (night), %	$43,59 \pm 35,81$	$58,62 \pm 36,36^* \# \&$	$32,98 \pm 31,69$	$28,55 \pm 34,48$	$34,51 \pm 39,46$	$23,16 \pm 23,98$
ІЧ ДАТд, % DBP load index (day), %	$19,23 \pm 26,37$	$24,21 \pm 31,21 \&$	$15,78 \pm 22,10$	$19,21 \pm 27,36$	$26,97 \pm 33,31^*$	$12,20 \pm 18,47$
ІЧ ДАТн, % DBP load index (night), %	$43,37 \pm 33,08$	$53,07 \pm 33,54^* \&$	$36,53 \pm 31,30$	$39,13 \pm 31,30$	$48,67 \pm 33,36^*$	$30,51 \pm 25,86$
ДІ САТ, % SBP dipping, %	$2,87 (-2,7; 8,2)^*$	$0,54 (-4,1; 7,0)^* \# \&$	$4,43 (-1,6; 9,0)$	$5,96 (0,3; 11,7)$	$6,50 (0,1; 11,6)$	$5,47 (0,6; 11,1)$
ДІ ДАТ, % DBP dipping, %	$5,86 (-1,4; 14,5)^*$	$2,40 (-5,6; 9,4)^* \# \&$	$8,17 (2,4; 15,1)$	$8,5 (1,9; 15,1)$	$8,61 (3,7; 14,7)^*$	$8,40 (0,8; 16,1)$
ЧССдоб, уд/хв Mean 24-h HR, bpm	$71,48 \pm 13,79$	$72,64 \pm 14,53$	$70,71 \pm 13,36$	$71,37 \pm 11,59$	$73,07 \pm 11,80$	$69,84 \pm 11,38$

Примітки / Notes:

* – $p < 0,05$ (достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами, підгрупами 1А і 1Б, 2А і 2Б);

– $p < 0,05$ (достовірність різниці між підгрупами курців – 1А, 2А);

& – $p < 0,05$ (достовірність різниці між підгрупами 1А, 2Б).

* $p < 0.05$ (significance of differences between groups I and II, subgroups IA and IB, IIA and IIB);

$p < 0.05$ (significance of differences between smoker subgroups IA and IIA);

& – $p < 0.05$ (significance of differences between subgroups IA and IIB).

Крім того, середній пульсовий АТ (ПАТ) (добовий, нічний, денний) виявився достовірно вищим у 1-й групі, порівняно з 2-ю групою на 2,4–4,2 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Аналіз показників індексу часу (ІЧ) гіпертензії показав достовірно більший на 15,04% ІЧ САТн у 1-й групі, порівняно з 2-ю групою ($p < 0,05$).

ДІ САТ достовірно нижчий вдвічі у 1-й групі, порівняно з 2-ю групою (2,87% (–2,7; 8,2) (1) проти 5,96% (0,3; 11,7) (2), $p < 0,01$), а також ДІ ДАТ достовірно нижчий на 2,64% (5,86% (–1,4; 14,5) (1) проти 8,5% (1,9; 15,1) (2), $p < 0,05$), що пояснюється достовірно більшою часткою у 1-й групі пацієнтів із фенотипом добового профілю «non-dipper» та «night-peaker». Зокрема, частка осіб з фенотипом «night-peaker» серед пацієнтів з PACS (1-ша група) склала 42,05%, що вдвічі перевищує таку частку з фенотипом добового профілю АТ «night-peaker» серед осіб без PACS (2-га група) (42,05% (1) проти 20,34% (2), $p < 0,01$) (рис. 1).

In addition, the mean pulse pressure (PP) (24-hour, nighttime, and daytime) was significantly higher in Group I compared with Group II by 2.4–4.2 mmHg ($p < 0.05$).

Analysis of the hypertension load index parameters demonstrated a significantly higher nighttime SBP load index in Group I compared with Group II by 15.04% ($p < 0.05$).

The SBP dipping index was significantly two times lower in Group I compared with Group II (2.87% (–2.7; 8.2) (I) vs 5.96% (0.3; 11.7) (II), $p < 0.01$). The DBP dipping index was also significantly lower by 2.64% (5.86% (–1.4; 14.5) (I) vs 8.5% (1.9; 15.1) (II), $p < 0.05$). This finding can be explained by the significantly higher proportion of patients with pathological circadian BP phenotypes «non-dipper» and «night-peaker» in Group I. In particular, the proportion of individuals with the «night-peaker» phenotype among patients with PACS (Group I) was 42.05%, which was twice as high as among patients without PACS (Group II) (42.05% (I) vs 20.34% (II), $p < 0.01$) (Figure 1).

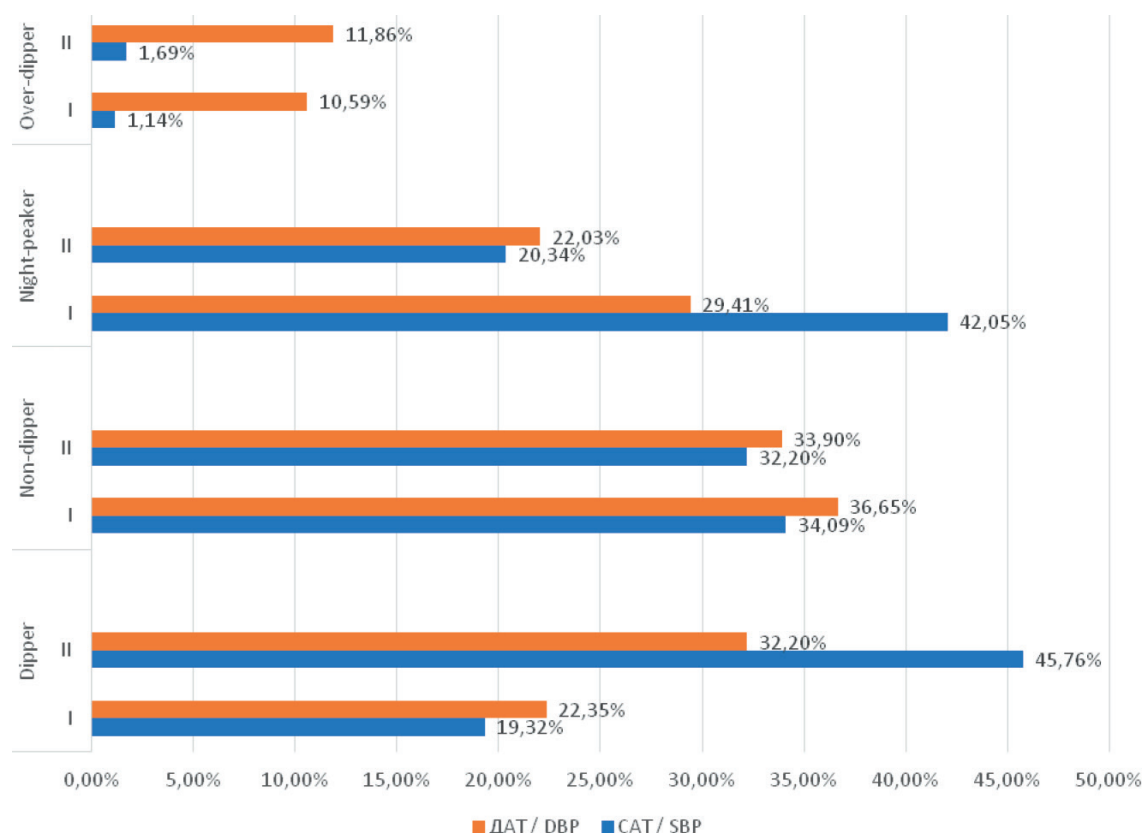


Рис.1. Поширеність добового профілю САТ та ДАТ: *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС залежно від наявності постковідного синдрому (PACS)

Fig. 1. Prevalence of systolic and diastolic blood pressure circadian profiles (*dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker*) in patients with unstable angina depending on the presence of post-COVID syndrome (PACS)

Частка осіб з перевищенням цільових рівнів АТ за результатами ДМАТ у 1-й групі є більшою порівняно з 2-ю групою для САТн (44,32% (1) проти 25,42% (2), $p < 0,02$) та у 2,5 раза більшою для ДАТн (18,18% (1) проти 6,78% (2), $p < 0,03$) (табл. 2).

The proportion of patients with BP values exceeding target levels according to ABPM results was higher in Group I compared with Group II for nighttime SBP (44.32% (I) vs 25.42% (II), $p < 0.02$) and 2.5 times higher for nighttime DBP (18.18% (I) vs 6.78% (II), $p < 0.03$) (Table 2).

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів з НС за відхиленнями від цільових рівнів АТ за даними ДМАТ залежно від статусу куріння
Table 2. Distribution of patients with UA according to deviations from target BP levels based on ABPM depending on smoking status

Показники / Parameter	1-ша група (n = 87)			2-га група (n = 60)		
	1	1А (n = 36)	1Б (n = 51)	2	2А (n = 28)	2Б (n = 32)
САТдоб > 130 мм рт. ст. / 24-h SBP above target, %	29 (33,33%)	17 (47,22%) * &	12 (23,52%)	13 (21,67)	8 (28,57%)	5 (15,63%)
САТд > 135 мм рт. ст. / Daytime SBP above target	19 (21,83%)	10 (27,78%)	9 (17,65%)	9 (15,00%)	6 (21,43%)	3 (9,38%)
САТн > 120 мм рт. ст. / Night-time SBP above target	39 (44,83%) *	22 (61,61%) * # &	17 (33,33%)	15 (25,00%)	10 (35,71%) *	5 (15,63%)
ДАТдоб > 80 мм рт. ст. / 24-h DBP above target	17 (19,54%)	9 (25,00%) &	8 (15,69%)	9 (15,00%)	8 (28,57%) *	1 (3,13%)
ДАТд > 85 мм рт. ст. / Daytime DBP above target	10 (11,49%)	5 (13,89%)	5 (9,80%)	9 (15,00%)	8 (28,57%) *	1 (3,13%)
ДАТн > 70 мм рт. ст. / Night-time DBP above target	16 (18,39%) *	10 (27,78%) * &	6 (11,76%)	4 (6,67%)	4 (14,29%) *	0

Примітки / Notes: * – $p < 0,05$ (достовірність різниці між 1-ю та 2-ю групами, підгрупами 1А і 1Б, 2А і 2Б);

– $p < 0,05$ (достовірність різниці між підгрупами курців – 1А, 2А);

& – $p < 0,05$ (достовірність різниці між підгрупами 1А, 2Б).

* – $p < 0,05$ (significance of differences between groups I and II, subgroups IA and IB, IIA and IIB);

– $p < 0,05$ (significance of differences between smoker subgroups IA and IIA);

& – $p < 0,05$ (significance of differences between subgroups IA and IIB).

Таким чином, в осіб з постковідним синдромом (1-ша група) зареєстровано достовірно вищі середньодобовий САТ та середній нічний ДАТ, а також середні ПАТ (добовий, денний та нічний), порівняно із пацієнтами без постковідного синдрому (2-га група). У 1-й групі також зареєстровано вищі показники ІЧ САТн. Частки осіб із патологічними циркадними профілями АТ типу «non-dipper» та «night-peaker» більші у 1-й групі, в той час як у 2-й групі є більшими частки осіб із фізіологічним профілем АТ «dipper».

Ми проаналізували показники ДМАТ серед пацієнтів 1-ї і 2-ї групи залежно від фактора куріння. Зокрема, в осіб із PACS (1-ша група) нами виявлено достовірно вищі рівні САТдоб ($p = 0,004$) та ДАТдоб ($p = 0,015$) саме у підгрупі курців (1А), порівняно із некурцями (1Б). САТд та ДАТд також виявились достовірно вищими на 4–7 мм рт.ст. у підгрупі 1А порівняно із підгрупою 1Б ($p < 0,05$). Середні рівні САТн та ДАТн, були достовірно вищі у 1А підгрупі порівняно з 1Б підгрупою (див. табл.1).

У підгрупі 1А, порівняно із 1Б, також визначили достовірно вищі індекси часу гіпертензії: ІЧ САТд вдвічі вищий ($p < 0,01$), ІЧ САТн – на 25,64% ($p < 0,001$), ІЧ ДАТн – на 16,54% ($p < 0,05$).

Таким чином, у підгрупі курців з постковідним синдромом (1А) спостерігаються достовірно гірші параметри ДМАТ у порівнянні з некурцями із постковідним синдромом (1Б).

У 2-й групі, тобто серед пацієнтів без постковідного синдрому, саме у курців (підгрупа 2А) визначили достовірно вищі на 5–10 мм рт.ст. середні добові, денні, нічні САТ та ДАТ, порівняно із підгрупою некурців (2Б).

ІЧ САТд та ІЧ ДАТд достовірно вищі вдвічі у 2А підгрупі, порівняно із 2Б ($p < 0,05$). ІЧ ДАТн також достовірно вищий у 2А підгрупі на 18,16%, порівняно з 2Б підгрупою ($p < 0,04$).

Частка осіб із перевищенням цільових рівнів АТ за показниками ДМАТ достовірно більша у підгрупах

Thus, patients with post-COVID-19 syndrome (Group I) demonstrated significantly higher mean 24-hour SBP and mean nighttime DBP, as well as higher PP values (24-hour, daytime, and nighttime) compared with patients without post-COVID-19 syndrome (Group II). Group I also showed higher values of the nighttime SBP time index. The proportions of patients with pathological circadian BP profiles of the «non-dipper» and «night-peaker» types were higher in Group I, whereas the proportion of patients with the physiological «dipper» BP profile was higher in Group II.

We analyzed ABPM parameters among patients in Groups I and II depending on smoking status. In particular, among patients with PACS (Group I), significantly higher levels of 24-hour SBP ($p = 0.004$) and 24-hour DBP ($p = 0.015$) were found in the smoker subgroup (IA) compared with non-smokers (IB). Daytime SBP and DBP were also significantly higher by 4–7 mmHg in subgroup IA compared with subgroup IB ($p < 0.05$). Mean nighttime SBP and DBP levels were also significantly higher in subgroup IA compared with subgroup IB.

In subgroup IA, compared with subgroup IB, significantly higher hypertension load indices were also observed: the daytime SBP load index was two times higher ($p < 0.01$), nighttime SBP load index was higher by 25.64% ($p < 0.001$), and nighttime DBP load index was higher by 16.54% ($p < 0.05$).

Thus, in the subgroup of smokers with post-COVID-19 syndrome (IA), significantly worse ABPM parameters were observed compared with non-smokers with post-COVID-19 syndrome (IB).

In Group II, that is, among patients without post-COVID-19 syndrome, smokers (subgroup IIA) demonstrated significantly higher mean 24-hour, daytime, and nighttime SBP and DBP values by 5–10 mmHg compared with the subgroup of non-smokers (IIB).

курців (1А, 2А), порівняно із підгрупами некурців (1Б, 2Б). Зокрема, частка пацієнтів із перевищенням цільового показника САТдоб є більшою у 1А підгрупі, порівняно з 1Б, і складає 47,22% (1А) проти 23,52% (1Б), $p < 0,02$. Також достовірно більшими є частки пацієнтів з перевищенням цільових показників САТн та ДАТн. Частка САТн на 28,3% достовірно більша у 1А (61,61%) порівняно із такою у 1Б (33,33%), $p = 0,01$, ДАТн – у 2,4 раза достовірно перевищує у 1А (27,78%), порівняно з 1Б (11,76%), $p < 0,05$. Частка осіб із фенотипом ДІ ДАТ «night-peaker» у 1,9 раза достовірно більша у 1А підгрупі (41,18% (1А) проти 21,57% (1Б), $p < 0,05$), порівняно із підгрупою 1Б (рис. 2).

The daytime SBP and DBP load indices were two times higher in subgroup IIA compared with subgroup IIB ($p < 0.05$). The nighttime DBP load index was also significantly higher in subgroup IIA by 18.16% compared with subgroup IIB ($p < 0.04$).

The proportion of individuals with BP values exceeding target levels according to ABPM parameters was significantly higher in the smoker subgroups (IA, IIA) compared with the non-smoker subgroups (IB, IIB). In particular, the proportion of patients exceeding the target 24-hour SBP value was higher in subgroup IA compared with subgroup IB and amounted to 47.22% (IA) versus 23.52% (IB), $p < 0.02$. The proportions of patients exceeding target nighttime SBP and DBP values were also significantly higher. The proportion with elevated nighttime SBP was 28.3% higher in subgroup IA (61.61%) compared with subgroup IB (33.33%), $p = 0.01$. Nighttime DBP exceeded target levels 2.4 times more often in subgroup IA (27.78%) compared with subgroup IB (11.76%), $p < 0.05$. The proportion of individuals with the DBP dipping phenotype «night-peaker» was 1.9 times higher in subgroup IA (41.18% (IA) vs 21.57% (IB), $p < 0.05$) (Figure 2).

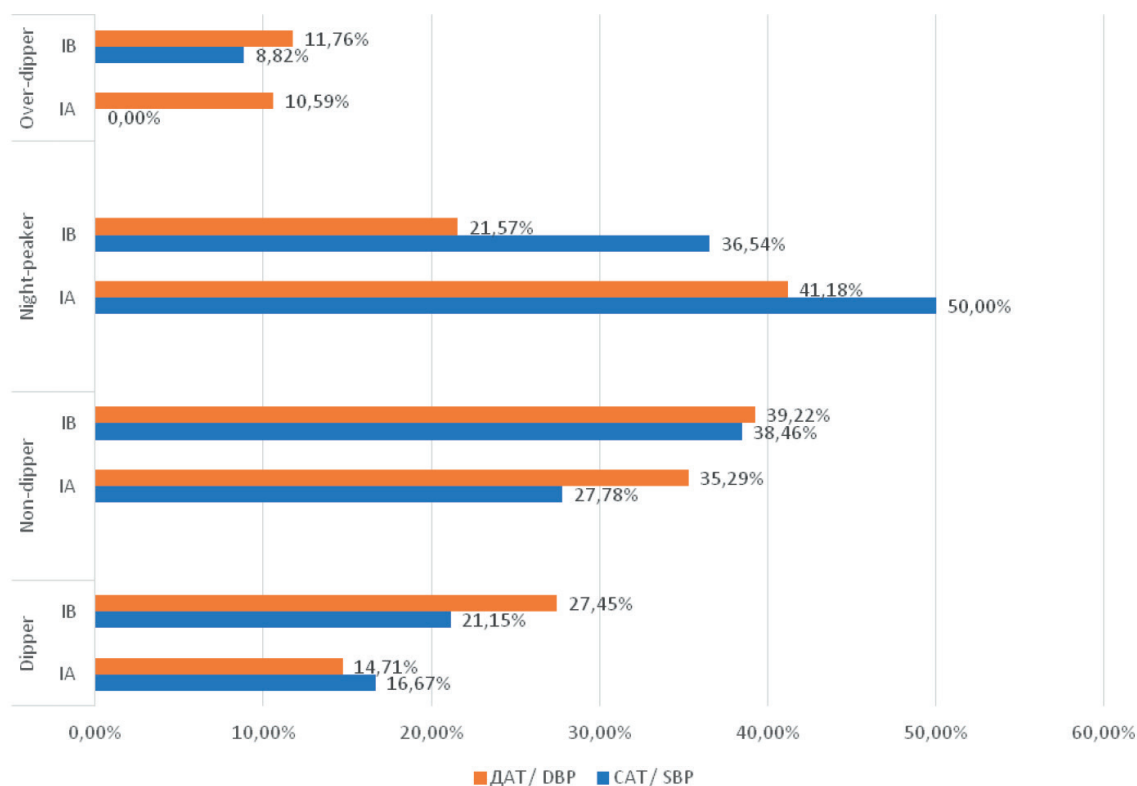


Рис. 2. Поширеність добового профілю САТ та ДАТ: *dipper, non-dipper, over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС та постковідним синдромом (PACS) залежно від фактора куріння

Fig. 2. Prevalence of systolic and diastolic blood pressure circadian profiles (*dipper, non-dipper, over-dipper* and *night-peaker*) in patients with unstable angina and post-COVID syndrome depending on smoking status

При порівнянні підгруп 1А та 2Б, частка осіб з перевищенням цільових показників САТн у підгрупі курців без PACS (2А) є достовірно більшою вдвічі (35,71% (2А) проти 15,63% (2Б), $p < 0,05$), також частка осіб із перевищенням цільових рівнів ДАТд та ДАТн є достовірно більшою ($p < 0,01$). Частка осіб із профілем ДІ САТ

When comparing subgroups IIA and IIB, the proportion of individuals exceeding the target nighttime SBP value in smokers without PACS (IIA) was significantly twice as high (35.71% (IIA) vs 15.63% (IIB), $p < 0.05$). The proportion of individuals exceeding target daytime and nighttime DBP values was also significantly higher

«dipper» є достовірно більшою у підгрупі некурців без PACS (2Б), порівняно з курцями без PACS (2А) (рис.3).

($p < 0.01$). The proportion of individuals with the SBP dipping phenotype «dipper» was significantly higher in the subgroup of non-smokers without PACS (IIB) (Figure 3).

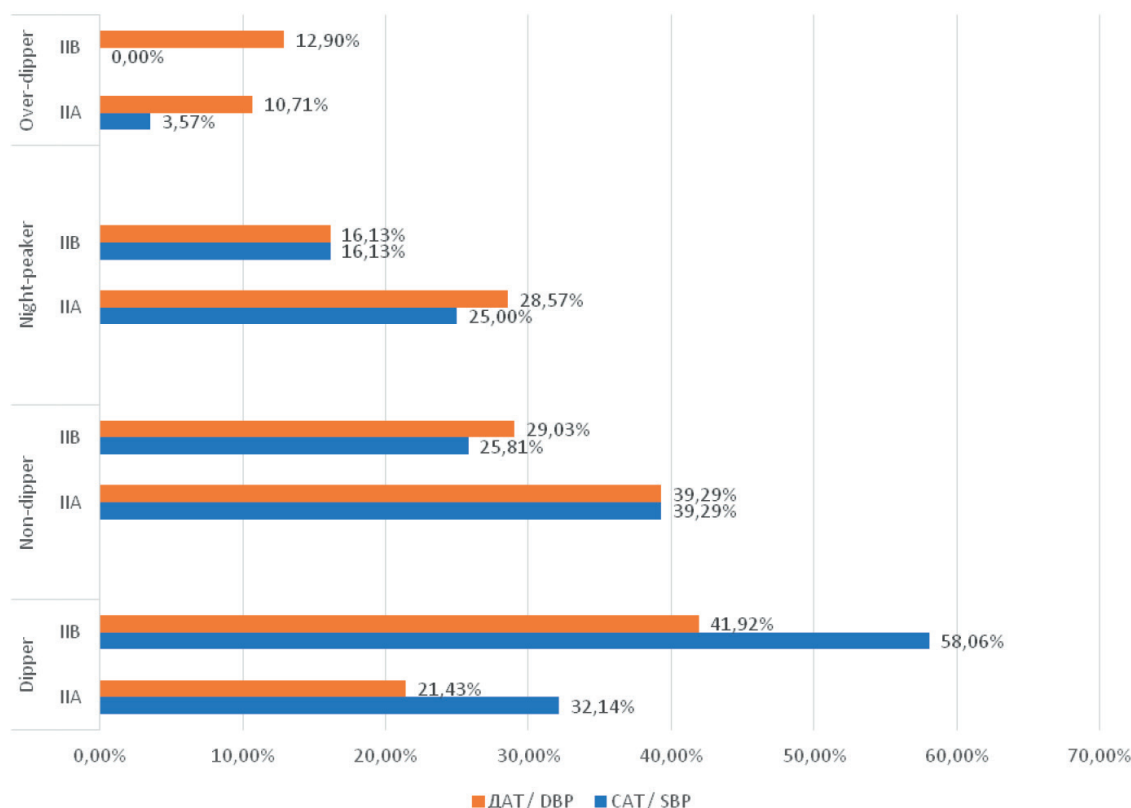


Рис. 3. Поширеність добового профілю CAT та ДАТ: *dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* та *night-peaker* у пацієнтів із НС без постковідного синдрому (PACS), залежно від фактора куріння
Fig. 3. Prevalence of systolic and diastolic blood pressure circadian profiles (*dipper*, *non-dipper*, *over-dipper* and *night-peaker*) in patients with unstable angina without post-COVID syndrome depending on smoking status

При порівнянні курців в залежності від наявності PACS (1А, 2А), ми отримали такі результати: у курців із PACS (1А) достовірно вищі САТдоб, САТн, ДАТн, порівняно із підгрупою курців без PACS (2А), а також ПАТдоб, ПАТн.

ІЧ САТн на 24,11% достовірно вищий у 1А підгрупі, порівняно з 2А (58,62% (1А) проти 34,51% (2А), $p < 0,05$).

Частка осіб із фенотипом добового профілю САТ «night-peaker» вдвічі більша у підгрупі курців із PACS (1А), порівняно із курцями без PACS (2А), $p < 0,05$. Проте частка осіб із фізіологічним патерном «dipper» достовірно більша у підгрупі 2А, порівняно із 1А.

При порівнянні курців з PACS (1А) та некурців без PACS (2Б) отримали достовірно вищі середні показники ДМАТ у підгрупі 1А, а саме: САТдоб, САТд, САТн, ДАТдоб, ДАТд, ДАТн, ПАТдоб достовірно вищі у 1А підгрупі порівняно з 2Б підгрупою, зокрема, САТдоб – на 12,06 мм рт.ст., $p < 0,001$), ДАТдоб – 7,00 мм рт.ст., $p < 0,01$).

ІЧ САТд та ІЧ САТн у 2,5 раза достовірно вищі у 1А підгрупі, порівняно із 2Б підгрупою. ІЧ ДАТд та ІЧ ДАТн були достовірно вищими у 2 раза та у 1,7 раза відповідно у підгрупі 1А порівняно з підгрупою 2Б.

When comparing smokers depending on the presence of PACS (IA vs IIA), smokers with PACS (IA) had significantly higher 24-hour SBP, nighttime SBP, and nighttime DBP compared with smokers without PACS (IIA), as well as higher 24-hour and nighttime PP.

The nighttime SBP load index was significantly higher by 24.11% in subgroup IA compared with subgroup IIA (58.62% (IA) vs 34.51% (IIA), $p < 0.05$).

The proportion of individuals with the SBP circadian phenotype «night-peaker» was two times higher in the subgroup of smokers with PACS (IA) compared with smokers without PACS (IIA), $p < 0.05$. However, the proportion of individuals with the physiological «dipper» pattern was significantly higher in subgroup IIA compared with subgroup IA.

When comparing smokers with PACS (IA) and non-smokers without PACS (IIB), significantly higher mean ABPM parameters were observed in subgroup IA. In particular, 24-hour SBP, daytime SBP, nighttime SBP, 24-hour DBP, daytime DBP, nighttime DBP, and 24-hour PP were significantly higher in subgroup IA compared with subgroup IIB. Specifically, 24-hour SBP was higher by 12.06 mmHg ($p < 0.001$), and 24-hour DBP by 7.00 mmHg ($p < 0.01$).

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами результати, що вказують на вищі середньодобові, денні, нічні САТ та ДАТ та підвищені індекси часу гіпертензії у пацієнтів із PACS, особливо у курців, загалом узгоджуються з даними сучасної літератури, які свідчать про істотно підвищений довгостроковий кардіоваскулярний ризик після SARS-CoV-2. Зокрема, великі когортні дослідження показали збільшення частоти серцево-судинних подій та підвищеного АТ в пост-COVID-19 популяціях [14].

У кількох інших дослідженнях, присвячених вивченню особливостей 24-годинного амбулаторного моніторингу (ABPM), також вказується на патологічні зміни профілів АТ після перенесеного COVID-19. У деяких дослідженнях виявляли підвищення добових та нічних показників АТ у віддалений період, що резонує з нашими спостереженнями. В одному із найновіших досліджень LOCHINVAR (Lip et al.), до якого було залучено 97 пацієнтів без АГ, через 12 місяців зафіксовано підвищення САТ та ДАТ в середньому на 4,6/4,5 мм рт. ст. в осіб з COVID-19, порівняно з групою пацієнтів без COVID-19 [15]. Отримані нами дані узгоджуються із зазначеними результатами: у групі пацієнтів із PACS (1-ша група) реєструються достовірно вищий середньодобовий САТ на 4,36 мм рт.ст., також достовірно більші середні показники нічного САТ – на 6,02 мм рт. ст. та ДАТн – на 2,84 мм рт. ст.

Слід зауважити, що в осіб з додатковим фактором куріння, особливо з PACS (1А), основні показники ДМАТ виявились найвищими. Зокрема, у цих осіб (1А) виявлено достовірно вищі середні рівні САТдоб на 6,37 мм рт. ст., САТн на 11,53 мм рт. ст. та ДАТн на 4,94 мм рт. ст. порівняно з курцями без PACS (2А), а також достовірно більша частка осіб із патерном «dipper» (фізіологічний патерн нічного зниження АТ) у підгрупі 2А, порівняно із 1А. В одному з подібних досліджень його автори вивчали добовий профіль АТ та його варіабельність за допомогою амбулаторних вимірювань у молодих людей із long-COVID (n = 58, середній вік $23,07 \pm 1,54$ р.) та порівнювали зі здоровими особами, які не хворіли на COVID-19 (n = 57, середній вік $22,9 \pm 1,83$ р.). Аналіз показав у пацієнтів з long-COVID вищі середні значення САТ ($127,1 \pm 6,65$ мм рт. ст. проти $115,93 \pm 6,24$ мм рт. ст.) та ДАТ ($73,31 \pm 5,30$ мм рт. ст. проти $68,79 \pm 5,5$ мм рт. ст.), причому переважно вночі. Нічне зниження САТ було кращим у контрольній групі, порівняно з пацієнтами з long-COVID. Лише 13 (22,4%) пацієнтів з long-COVID мали фенотип нічного зниження АТ типу «dipper», тоді як у пацієнтів без long-COVID у 66,7% спостерігався профіль типу «dipper» [16].

У дослідженні Azami P et al. (2024), до якого було залучено 5 355 пацієнтів, оцінювали АТ у середньому через $12,5 \pm 0,4$ міс. після COVID-19 та порівнювали з доінфекційними рівнями. Отримані результати показали, що САТ підвищився з $126,90 \pm 20,91$ мм рт. ст. до

The daytime and nighttime SBP load indices were 2.5 times higher in subgroup 1A compared with subgroup 1IB. The daytime and nighttime DBP load indices were significantly higher by two times and 1.7 times, respectively, in subgroup 1A compared with subgroup 1IB.

DISCUSSION

The results obtained in our study, indicating higher mean 24-hour, daytime, and nighttime SBP and DBP levels as well as increased hypertension load indices in patients with PACS, especially among smokers, are generally consistent with data from contemporary literature demonstrating a significantly increased long-term cardiovascular risk after SARS-CoV-2 infection. In particular, large cohort studies have shown an increased incidence of cardiovascular events and elevated blood pressure in post-COVID-19 populations [14].

Several other studies investigating features of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) also report pathological changes in BP profiles after COVID-19. In some studies, increased 24-hour and nighttime BP values were observed in the long-term period, which corresponds with our observations. In one of the most recent studies, LOCHINVAR (Lip et al.), which included 97 patients without hypertension, an increase in SBP and DBP by an average of 4.6/4.5 mmHg was recorded after 12 months in individuals with COVID-19 compared with patients without COVID-19 [15]. Our data are consistent with these findings: in the group of patients with PACS (Group I), significantly higher mean 24-hour SBP was observed by 4.36 mmHg, as well as significantly higher mean nighttime SBP by 6.02 mmHg and nighttime DBP by 2.84 mmHg.

It should be noted that in individuals with the additional factor of smoking, particularly those with PACS (subgroup 1A), the main ABPM parameters were the highest. In particular, these individuals (1A) demonstrated significantly higher mean levels of 24-hour SBP by 6.37 mmHg, nighttime SBP by 11.53 mmHg, and nighttime DBP by 4.94 mmHg compared with smokers without PACS (1IA), as well as a significantly higher proportion of individuals with the physiological nocturnal BP reduction pattern «dipper» in subgroup 1IA compared with 1A. In one similar study, the authors investigated the 24-hour BP profile and its variability using ambulatory measurements in young individuals with long-COVID (n = 58, mean age 23.07 ± 1.54 years) and compared them with healthy individuals who had not had COVID-19 (n = 57, mean age 22.9 ± 1.83 years). The analysis demonstrated higher mean SBP (127.1 ± 6.65 mmHg vs 115.93 ± 6.24 mmHg) and DBP (73.31 ± 5.30 mmHg vs 68.79 ± 5.5 mmHg) values in patients with long-COVID, predominantly at night. Nighttime SBP reduction was more pronounced in the control group compared with patients with long-COVID. Only 13 (22.4%) patients with long-COVID had a «dipper» BP phenotype, whereas in patients without long-COVID a «dipper» profile was observed in 66.7% [16].

In the study by Azami P et al. (2024), which included 5,355 patients, blood pressure was evaluated on average 12.5 ± 0.4 months after COVID-19 and compared with pre-infection levels. The results showed

139,99 ± 23,94 мм рт. ст. ($p < 0,001$), ДАТ підвищився з 80,54 ± 13,94 мм рт. ст. до 86,49 ± 14,40 мм рт. ст. ($p < 0,001$), близько 16% пацієнтів мали новий епізод підвищення АТ або погіршення контролю АТ після COVID [17].

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що середньодобовий САТ достовірно вищий у пацієнтів з PACS на 4,36 мм рт. ст. (124,19 мм рт. ст. (I) проти 119,83 (2) мм рт. ст., $p < 0,05$). Подібні дані були отримані у дослідженні Azami et al, в якому виявляли підвищення САТ у пацієнтів після перенесеного COVID-19 у віддаленому періоді (з 126,90 мм рт. ст. до 139,99 мм рт. ст.). У цьому ж дослідженні спостерігається подібна тенденція щодо ДАТ, а саме більше значення середньодобового ДАТ на 5,94 мм рт. ст. (з 80,54 мм рт. ст. до 86,49 мм рт. ст.) у пацієнтів після перенесеного COVID-19. Аналогічна тенденція спостерігалась і в нашому дослідженні: ДАТн достовірно вищий (70,33 мм рт. ст. (I) проти 67,49 (2) мм рт. ст., $p < 0,05$).

При порівнянні результатів даних досліджень спостерігається незначна різниця в базових рівнях показників ДМАТ, проте тенденції до змін у постковідних пацієнтів збігаються.

Особливо важливо, що ми зафіксували підвищену частку «non-dipper», «night-peaker» патернів циркадного профілю АТ у пацієнтів із PACS, особливо – з фактором куріння, оскільки ці феномени асоціюються з більшим серцево-судинним ризиком у загальній популяції. Подібні зміни циркадності АТ після системного запалення та при порушеннях вегетативної регуляції описували як потенційні наслідки вірусних інфекцій і тривалого запального процесу, що у свою чергу підсилює гіпотезу про роль автономної дисрегуляції та хронічного судинного запалення у постковідних пацієнтів, особливо з фактором куріння. Куріння у гіпертензивних пацієнтів пов'язане з вищою поширеністю типів «non-dipper» і «night-peaker» циркадних профілів АТ [18]. В одному дослідженні патологічні профілі виявлено у 75% курців проти 47% некурців, також курці мали більш ніж утричі вищу ймовірність порушень циркадного ритму АТ [19].

Наше дослідження доповнює сучасні наукові дані, які свідчать про те, що і COVID-19 (постковідний синдром), і куріння, є істотними чинниками дисрегуляції АТ пацієнта. Особливо небезпечним є їх поєднання. При аналізі показників ДМАТ у пацієнтів із НС нами встановлено, що найвиразніші зміни цих показників реєструються саме у хворих, які мають поєднання цих двох факторів ризику, що свідчить про взаємне посилення патогенетичних механізмів дисрегуляції АТ, зокрема у хворих на НС.

ВИСНОВКИ

Постковідний синдром асоціюється з більш вираженими патологічними змінами добового ритму АТ у пацієнтів із НС, включно з вищими середніми рівнями АТ та частішими несприятливими циркадними фенотипами АТ («non-dipper», «night-peaker»). Постковідний синдром та куріння незалежно погіршують показники добового АТ, але їх поєднання має синергичний негативний вплив на добовий профіль АТ та зростання кардіоваскулярного ризику у пацієнтів із НС.

that SBP increased from 126.90 ± 20.91 mmHg to 139.99 ± 23.94 mmHg ($p < 0.001$), while DBP increased from 80.54 ± 13.94 mmHg to 86.49 ± 14.40 mmHg ($p < 0.001$). Approximately 16% of patients developed a new episode of elevated BP or worsening BP control after COVID-19 [17].

In our study, the mean 24-hour SBP was significantly higher in patients with PACS by 4.36 mmHg (124.19 mmHg (I) vs 119.83 mmHg (II), $p < 0.05$). Similar data were obtained in the study by Azami et al., which reported increased SBP in patients after COVID-19 in the long-term period (from 126.90 mmHg to 139.99 mmHg). In the same study, a similar trend was observed for DBP, namely higher mean DBP values by 5.94 mmHg (from 80.54 mmHg to 86.49 mmHg) in patients after COVID-19. A similar tendency was also observed in our study: nighttime DBP was significantly higher (70.33 mmHg (I) vs 67.49 mmHg (II), $p < 0.05$).

When comparing the results of these studies, a slight difference in baseline ABPM values is observed; however, the trends of changes in post-COVID-19 patients are consistent.

Importantly, we recorded a higher proportion of «non-dipper» and «night-peaker» circadian BP patterns in patients with PACS, especially among smokers, since these phenotypes are associated with higher cardiovascular risk in the general population. Similar changes in BP circadian rhythm after systemic inflammation and autonomic regulation disturbances have been described as potential consequences of viral infections and prolonged inflammatory processes, which further supports the hypothesis regarding the role of autonomic dysregulation and chronic vascular inflammation in post-COVID patients, particularly in those who smoke. Smoking in hypertensive patients is associated with a higher prevalence of «non-dipper» and «night-peaker» circadian BP profiles [18]. In one study, pathological profiles were identified in 75% of smokers compared with 47% of non-smokers, and smokers had more than three times higher odds of circadian BP rhythm disturbances [19].

Our study complements current scientific data demonstrating that both COVID-19 (post-COVID-19 syndrome) and smoking are significant factors in BP dysregulation. Their combination appears to be particularly unfavorable. Analysis of ABPM parameters in patients with UA showed that the most pronounced changes in these parameters occur precisely in patients with the combination of these two risk factors, indicating a mutual enhancement of pathogenic mechanisms of BP dysregulation, particularly in patients with unstable angina.

CONCLUSIONS

Post-COVID-19 syndrome is associated with more pronounced pathological changes in the circadian BP rhythm in patients with unstable angina, including higher mean BP levels and more frequent unfavorable circadian BP phenotypes («non-dipper», «night-peaker»). Post-COVID-19 syndrome and smoking independently worsen 24-hour BP parameters, however, their combination has a synergistic negative effect on the BP profile and increases cardiovascular risk in patients with UA.

Фактор куріння істотно погіршує добовий профіль АТ, причому як у пацієнтів із PACS (IA), так і без PACS (IIA). У курців (1A, 2A) зафіксовано достовірно вищі середньодобові, денні та нічні рівні САТ та ДАТ, значно більші показники ІЧ САТ та ДАТ у денний та нічний періоди, більші частки пацієнтів із перевищенням цільових параметрів АТ за результатами ДМАТ. У курців формуються переважно патологічні фенотипи добового профілю САТ і ДАТ- «non-dipper» та «night-peaker». Частка добових профілів АТ «non-dipper» у курців була вдвічі достовірно вищою, тоді як у некурців (1Б, 2Б) переважав фізіологічний циркадний профіль АТ – «dipper». Це свідчить про порушення нормального нічного зниження АТ у курців.

Найбільш несприятливі тенденції змін показників добового профілю АТ, найчастіше формування патологічних циркадних профілів АТ (non-dipper, night-peaker), найвищі індекси часу гіпертензії та найбільші частки осіб із відхиленням від цільових рівнів АТ за даними ДМАТ зареєстровано у пацієнтів із НС, які одночасно мають PACS та курять.

Smoking significantly worsens the 24-hour BP profile both in patients with PACS (IA) and without PACS (IIA). Smokers (IA, IIA) demonstrated significantly higher mean 24-hour, daytime, and nighttime SBP and DBP levels, significantly higher SBP and DBP load indices during daytime and nighttime periods, and higher proportions of patients exceeding target BP parameters according to ABPM results. Smokers predominantly demonstrated pathological SBP and DBP circadian phenotypes («non-dipper» and «night-peaker»). The proportion of «non-dipper» BP profiles among smokers was two times higher, whereas in non-smokers (IB, IIB) the physiological BP circadian profile «dipper» predominated. This indicates impaired normal nocturnal BP reduction in smokers.

The most unfavorable trends in changes of 24-hour BP profile parameters, the most frequent formation of pathological circadian BP profiles («non-dipper», «night-peaker»), the highest hypertension load indices, and the highest proportions of individuals with deviations from target BP levels according to ABPM data were observed in patients with UA who simultaneously had PACS and smoking habit.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Heidemann C., Sarganas G., Du Y., Gaertner B., Poethko-Müller C., Cohrdes C., et al. Long-term health consequences among individuals with SARS-CoV-2 infection compared to individuals without infection: results of the population-based cohort study CoMoLo follow-up. *BMC Public Health*. 2023. Vol. 23. P. 1587. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16524-8>
2. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., Riley S., Darzi A., Cooke G., et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature Communications*. 2022. Vol. 13. P. 1957. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M. V., McGroder C., Stevens J. S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021. Vol. 27. P. 601–615. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
4. Haidar L., Bălțeanu M. A., Georgescu M., Drăghici G. A., Laza E. A., Șerb A. F., et al. Smoking and health profiles of hypertensive patients with COVID-19: an exploratory study of key physiological markers. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. Vol. 13, № 23. P. 7245. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13237245>
5. Nzokou D. T., van de Borne P., Chaumont M. Effect of the COVID-19 pandemic on the nychthemeral blood pressure profile. *Journal of Hypertension*. 2022. Vol. 40 (Suppl. 1). P. e29. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000835532.92000.d6>
6. Ostrowska A., Wojciechowska W., Rajzer M., Reinhold K., Weber T., Bursztyn M., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on office and 24-hour blood pressure phenotypes (ESH ABPM COVID-19 study). *Journal of Hypertension*. 2024. Vol. 42 (Suppl. 1). P. e30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0001019580.95739.62>
7. Teymourzadeh A., Abramov D., Norouzi S., Grewal D. Infection to hypertension: a review of post-COVID-19 new-onset hypertension prevalence and potential underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 12. P. 1609768. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1609768>
8. Saloň A., Neshev R., Teraž K., Šimunič B., Peskar M., Marušić U., et al. A pilot study: exploring the influence of COVID-19 on cardiovascular physiology and retinal microcirculation. *Microvascular Research*. 2023. Vol. 150. P. 104588. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104588>
9. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги: нестабільна стенокардія та інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI). Міністерство охорони здоров'я України. 2021. URL: <https://surl.li/yazorj>
10. Byrne R. A., Rossello X., Coughlan J. J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44, № 38. P. 3720–3826. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
11. Post COVID-19 Functional Status Scale and Post COVID-19 Symptom Checklist. Alberta Health Services. 2022. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/firm-21820.pdf>

REFERENCES

1. Heidemann C., Sarganas G., Du Y., Gaertner B., Poethko-Müller C., Cohrdes C., et al. Long-term health consequences among individuals with SARS-CoV-2 infection compared to individuals without infection: results of the population-based cohort study CoMoLo follow-up. *BMC Public Health*. 2023;23:1587. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16524-8>
2. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M., Riley S., Darzi A., Cooke G., et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature Communications*. 2022;13:1957. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29521-z>
3. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M., McGroder C., Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. 2021;27:601–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
4. Haidar L., Bălțeanu MA, Georgescu M, Drăghici GA, Laza EA, Șerb AF, et al. Smoking and health profiles of hypertensive patients with COVID-19: an exploratory study of key physiological markers. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(23):7245. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13237245>
5. Nzokou DT, van de Borne P, Chaumont M. Effect of the COVID-19 pandemic on the nychthemeral blood pressure profile. *Journal of Hypertension*. 2022;40(Suppl 1):e29. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000835532.92000.d6>
6. Ostrowska A, Wojciechowska W, Rajzer M, Reinhold K, Weber T, Bursztyn M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on office and 24-hour blood pressure phenotypes (ESH ABPM COVID-19 study). *Journal of Hypertension*. 2024;42(Suppl 1):e30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0001019580.95739.62>
7. Teymourzadeh A, Abramov D, Norouzi S, Grewal D. Infection to hypertension: a review of post-COVID-19 new-onset hypertension prevalence and potential underlying mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1609768. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1609768>
8. Saloň A, Neshev R, Teraž K, Šimunič B, Peskar M, Marušić U, et al. A pilot study: exploring the influence of COVID-19 on cardiovascular physiology and retinal microcirculation. *Microvascular Research*. 2023;150:104588. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2023.104588>
9. Unified clinical protocol of medical care: unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI). Ministry of Health of Ukraine. 2021. (In Ukrainian). URL: <https://surl.li/yazorj>
10. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720–826. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
11. Post COVID-19 Functional Status Scale and Post COVID-19 Symptom Checklist. Alberta Health Services. 2022. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/firm-21820.pdf>

12. Centner A. M., Bhide P. G., Salazar G. Nicotine in senescence and atherosclerosis. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 1035. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9041035>
13. Muntner P., Shimbo D., Carey R. M., Charleston J. B., Gaillard T., Misra S., et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019. Vol. 73, №5. P. e35–e66. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000087>
14. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022. Vol. 28, № 3. P. 583–590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
15. Lip S., Tran T., Nichol S., McClure J., Delles C., Berry C., et al. Abstract P225: Persistent vascular dysfunction and blood pressure elevation over 12 months after COVID-19 recovery in non-hypertensive adults – LOCHINVAR study. *Hypertension*. 2024. Vol. 81 (Suppl. 1). P. P225. DOI: https://doi.org/10.1161/hyp.81.suppl_1.P225
16. Ternushchak T. M., Tovt-Korshynska M. I., Varvarynets A. V. Ambulatory blood pressure variability in young adults with long-COVID syndrome. *Wiadomości Lekarskie*. 2022. Vol. 75, № 10. P. 2481–2485. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202210131>
17. Azami P., Vafa R. G., Heydarzadeh R., Sadeghi M., Amiri F., Azadian A., et al. Evaluation of blood pressure variation in recovered COVID-19 patients at one-year follow-up: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024. Vol. 24. P. 240. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03916-w>
18. Bielecka E., Sietlatskyi P., Pietraszko P., Zapora-Kurel A., Zbroch E. Elevated arterial blood pressure as a delayed complication following COVID-19: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 3. P. 1837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031837>
19. Arslan M., Acar T., Dogan Y., Koc S., Güñes I. Abnormal blood pressure dipping in smokers. *medRxiv*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.02.03.25321626>
12. Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in senescence and atherosclerosis. *Cells*. 2020;9(4):1035. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9041035>
13. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of blood pressure in humans: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35–66. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000087>
14. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*. 2022;28(3):583–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
15. Lip S, Tran T, Nichol S, McClure J, Delles C, Berry C, et al. Persistent vascular dysfunction and blood pressure elevation over 12 months after COVID-19 recovery in non-hypertensive adults – LOCHINVAR study. *Hypertension*. 2024;81(Suppl 1):P225. DOI: https://doi.org/10.1161/hyp.81.suppl_1.P225
16. Ternushchak TM, Tovt-Korshynska MI, Varvarynets AV. Ambulatory blood pressure variability in young adults with long-COVID syndrome. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(10):2481–5. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202210131>
17. Azami P, Vafa RG, Heydarzadeh R, et al. Evaluation of blood pressure variation in recovered COVID-19 patients at one-year follow-up: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2024;24:240. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03916-w>
18. Bielecka E, Sietlatskyi P, Pietraszko P, Zapora-Kurel A, Zbroch E. Elevated arterial blood pressure as a delayed complication following COVID-19: a narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(3):1837. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25031837>
19. Arslan M, Acar T, Dogan Y, Koc S, Güñes I. Abnormal blood pressure dipping in smokers. *medRxiv*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.02.03.25321626>

Обмеження дослідження

Дослідження має обмеження, зумовлені обсерваційним та одноцентровим дизайном і виконанням на базі відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Пантелеймона» Комунального некомерційного підприємства «Перше територіальне медичне об'єднання м. Львова», що не дозволяє робити причинно-наслідкові висновки та зберігає ризик селекційного зміщення і впливу неконтрольованих змішувальних факторів.

Розмір вибірки (147 пацієнтів із нестабільною стенокардією, переважно чоловіки) обмежує статистичну потужність підгрупового аналізу та узагальнення результатів на інші популяції хворих. Статус куріння визначали шляхом опитування, що може супроводжуватися інформаційним зміщенням. Також не враховували тривалість і клінічні варіанти постковідного синдрому та окремі соціально-психологічні чинники. Незважаючи на застосування стандартизованих протоколів добового моніторингу артеріального тиску та уніфікованих підходів до лікування, результати слід інтерпретувати з обережністю. Подальші проспективні мультицентрові дослідження з більшими вибірками необхідні для підтвердження отриманих асоціацій.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним є вивчення динаміки показників добового профілю артеріального тиску залежно від тривалості та клінічних форм постковідного синдрому, а також оцінка впливу відмови від куріння на відновлення циркадних ритмів артеріального тиску.

Окремий напрямок подальших досліджень полягає в розширеній оцінці інших клінічних, лабораторних та інструментальних показників із проведенням кореляційного аналізу для визначення їх взаємозв'язку з параметрами добового моніторингу артеріального тиску. Особливу увагу планується приділити вивченню ролі ендотеліальної дисфункції, системного запалення у пацієнтів із постковідним синдромом.

Limitations of the study

This study has several limitations related to its observational, single-center design and its conduct at St. Panteleimon Hospital, a branch of the First Lviv Territorial Medical Association, which precludes causal inference and is associated with a potential risk of selection bias and residual confounding.

The sample size (147 patients with unstable angina, predominantly male) limits the statistical power of subgroup analyses and the generalizability of the findings to other patient populations. Smoking status was assessed by self-report, which may be subject to information bias. In addition, the duration and clinical phenotypes of post-COVID syndrome as well as certain socio-psychological factors were not evaluated.

Despite the use of standardized protocols for ambulatory blood pressure monitoring and unified treatment approaches, the results should be interpreted with caution. Further large-scale, prospective, multicenter studies are required to confirm the observed associations.

Prospects for further research

Future studies should focus on the dynamics of ambulatory blood pressure profile parameters depending on the duration and clinical forms of post-COVID syndrome, as well as on the impact of smoking cessation on the restoration of circadian blood pressure rhythms.

Another important direction is the extended assessment of additional clinical, laboratory, and instrumental parameters with correlation analyses to determine their relationships with ambulatory blood pressure monitoring indices. Particular attention should be paid to the role of endothelial dysfunction and systemic inflammation in patients with post-COVID syndrome.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*).

Конфлікт інтересів відсутній.

Conflict of interest

All authors have submitted the ICMJE Unified Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Дотримання етичних норм

Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини», та схвалено комісією з біоетики Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України (протокол №10 від 21 листопада 2022 року).

Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду.

Ethics statement

The study was conducted in accordance with the principles of bioethics outlined in the Declaration of Helsinki «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and was approved by the Bioethics Committee of State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 10, November 21, 2022).

Informed consent to participate in the study was obtained from all participants after providing them with clear, complete, and accessible information about the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent document.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 p.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors formally declare that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or the preparation of this manuscript for any of the tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work, from conceptualization to final editing, were performed exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors confirm that the study is based on the results of their own clinical research, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include aggregated patient characteristics, laboratory results, clinical protocols, and quantitative measurements. All materials are archived by the research group and may be made available upon reasonable request to the corresponding author, subject to confidentiality and ethical requirements.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України «Вплив артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, надмірної маси тіла, куріння та субклінічного гіпотиреозу на виникнення гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця», номер державної реєстрації: 0120U105778, прикладна, термін виконання: 2026–2030рр., керівник – доктор медичних наук, професор Т.М. Соломенчук.

Funding information

This article is part of a planned research project of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine «Impact of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, overweight, smoking, and subclinical hypothyroidism on the development of acute and chronic forms of ischemic heart disease», state registration number: 0120U105778; applied research; project period: 2026–2030, principal investigator – Doctor of Medical Sciences, Professor T.M. Solomenchuk.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Хамуляк Христина Михайлівна – асистент кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Khamuliak Khrystyna Mykhailivna – Assistant Professor of the Department of Family Medicine, Cardiology and

станів факультету післядипломної освіти Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: hamulakh@gmail.com

моб.: +38 (097) 747-95-41

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

Соломенчук Тетяна Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри сімейної медицини, кардіології та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: profsolomenchuk@ukr.net

моб.: +38 (050) 370-65-70

Внесок автора: концептуалізація та дизайн, рецензування та редагування.

Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: hamulakh@gmail.com

tel.: +38 (097) 747-95-41

Author's contribution: data collection, analysis and interpretation, writing and editing.

Solomenchuk Tetiana Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the of the Department of Family Medicine, Cardiology and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: profsolomenchuk@ukr.net

tel.: +38 (050) 370-65-70

Author's contribution: conceptualization and study design, review and editing.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 08.10.2025	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 22.12.2025	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 18.02.2026	Опубліковано <i>Published</i> 27.02.2026
--	---	---	--

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-07>
УДК: 616.127-005.8-031-07-085.22



Ефекти дапагліфлозину залежно від локалізації гострого інфаркту міокарда: проспективне клінічне дослідження

Мірінюк І.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-7128-0770>, e-mail: mdmiriniuk@gmail.com

Ілашчук Т.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>, e-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua

¹Буковинський державний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, Україна

²Державне некомерційне підприємство

«Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

Dapagliflozin effects depending on the localization of acute myocardial infarction: a prospective clinical study

Miriniuk I.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-7128-0770>, e-mail: mdmiriniuk@gmail.com

Ilashchuk T.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0094-8315>, e-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua

¹Bukovinian State Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

²Heart Institute

of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

гострий інфаркт міокарда, дапагліфлозин, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, епікардіальна жирова клітковина, NT-proBNP, локалізація інфаркту.

Для кореспонденції:

Мірінюк Ірина Віталіївна

Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; площа Театральна, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002;

e-mail: mdmiriniuk@gmail.com

© Мірінюк І.В., Ілашчук Т.О., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Гострий інфаркт міокарда залишається провідною причиною смертності у світі, попри вдосконалення методів реперфузійної терапії. У більшості пацієнтів після гострої фази формується ремоделювання міокарда, що визначає подальший прогноз і розвиток хронічної серцевої недостатності. Зростає інтерес до вивчення метаболічних і структурних змін серця залежно від локалізації інфаркту та впливу сучасних кардіопротекторних засобів. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу продемонстрували здатність знижувати ризик серцево-судинних ускладнень, однак їх вплив на перебіг гострого інфаркту міокарда з різною локалізацією у ранній фазі захворювання залишається недостатньо вивченим.

Мета роботи – оцінити вплив раннього призначення дапагліфлозину на динаміку товщини епікардіальної жирової клітковини та рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду протягом 30 днів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда передньої та задньої локалізації.

Матеріали та методи. У дослідження включено 78 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, яких розподілено на групи за локалізацією ішемічного ураження: передній (n = 50) та задній (n = 28). Інфаркт міокарда з формуванням зубця Q та без формування зубця Q визначали на підставі електрокардіографічних критеріїв. У межах підгруп виділяли пацієнтів, які з першого дня госпіталізації отримували дапагліфлозин (10 мг на добу), та контрольну групу без терапії інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Оцінювали динаміку товщини епікардіальної жирової клітковини та рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду протягом 30 днів. Для статистичного аналізу застосовували параметричні та непараметричні методи залежно від характеру розподілу даних.

Результати. Найбільш виражена та статистично значуща динаміка показників спостерігалася у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q. У хворих з переднім інфарктом міокарда з формуванням зубця Q на тлі терапії дапагліфлозином відзначалося достовірне зменшення товщини епікардіальної жирової клітковини та рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду порівняно з контрольною групою. Подібні тенденції спостерігалися і при задній локалізації інфаркту. У пацієнтів без формування зубця Q зниження показників було менш вираженим і не завжди досягало статистичної значущості.

Висновки. Протягом 30 днів після гострого інфаркту міокарда зміни товщини епікардіальної жирової клітковини та рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду залежали від локалізації інфаркту та наявності патологічного зубця Q. Раннє застосування дапагліфлозину супроводжувалося більш вираженим зниженням цих показників, що свідчить про потенційну роль інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у модифікації постінфарктного ремоделювання.

Для цитування:

Міринюк І.В., Ілашчук Т.О. Ефекти дапагліфлозину залежно від локалізації гострого інфаркту міокарда: проспективне клінічне дослідження. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2026. Т. 34. № 1(58). С. 93–105. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-07>

Keywords:

acute myocardial infarction, dapagliflozin, SGLT2 inhibitors, epicardial adipose tissue, NT-proBNP, infarct localization.

For correspondence:

Miriniuk Iryna Vitaliivna

Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Propedeutics of Internal Medicine; 2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002; e-mail: mdmiriniuk@gmail.com

© Miriniuk I.V., Ilashchuk T.O., 2026

РЕЗЮМЕ

Background. Acute myocardial infarction remains a leading cause of mortality worldwide despite significant advances in reperfusion therapy. In most patients, the post-infarction period is characterized by myocardial remodeling, which determines long-term prognosis and the development of chronic heart failure. Increasing attention is being paid to metabolic and structural cardiac changes depending on infarct localization and the influence of modern cardioprotective therapies. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors have demonstrated the ability to reduce the risk of cardiovascular complications; however, their effect on the course of acute myocardial infarction with different infarct localizations during the early phase of the disease remains insufficiently studied.

Purpose – to evaluate the effect of early administration of dapagliflozin on the dynamics of epicardial adipose tissue thickness and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide during 30 days in patients with acute myocardial infarction of anterior and inferior localization.

Materials and methods. The study included 78 patients with acute myocardial infarction who were stratified according to infarct localization: anterior (n = 50) and inferior (n = 28). Myocardial infarction with and without Q-wave formation was determined according to electrocardiographic criteria. Within each subgroup, patients who received dapagliflozin from the first day of hospitalization (10 mg per day) were compared with a control group without therapy with sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors. The dynamics of epicardial adipose tissue thickness and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide were assessed during a 30-day follow-up period. Statistical analysis included parametric and non-parametric methods depending on data distribution.

Results. The most pronounced and statistically significant changes were observed in patients with Q-wave myocardial infarction. In patients with anterior Q-wave myocardial infarction treated with dapagliflozin, a significant reduction in epicardial adipose tissue thickness and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide was observed compared with the control group. Similar trends were found in patients with inferior myocardial infarction. In patients without Q-wave formation, the reduction of the studied parameters was less pronounced and did not always reach statistical significance.

Conclusions. Within 30 days after acute myocardial infarction, changes in epicardial adipose tissue thickness and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide were associated with infarct localization and the presence of a pathological Q wave. Early administration of dapagliflozin was associated with a more pronounced reduction of these parameters, suggesting a potential role of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors in the modification of post-infarction remodeling.

For citation:

Miriniuk IV, Ilashchuk TO. Dapagliflozin effects depending on the localization of acute myocardial infarction: a prospective clinical study. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2026;34(1(58))93–105. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-07>

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ГІМ – гострий інфаркт міокарда
ІНЗКТГ2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу
НЗКТГ2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу
NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду
ЕЖК – епікардіальна жирова тканина
Δ – величина змін показника (після лікування – до лікування)

ABBREVIATIONS

AMI – acute myocardial infarction
SGLT2 – sodium–glucose cotransporter type 2
SGLT2i – sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors
NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
EAT – epicardial adipose tissue
Δ – change in the parameter (post-treatment – pre-treatment)

ВСТУП

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) залишається однією з провідних причин смертності у світі, незважаючи на суттєвий прогрес у діагностиці, реперфузійному лікуванні та фармакотерапії [1, 2, 3]. Щороку

INTRODUCTION

Acute myocardial infarction (AMI) remains one of the leading causes of mortality worldwide despite substantial advances in diagnostic approaches, reperfusion strategies, and pharmacological therapy [1, 2, 3]. More

у світі реєструється понад 9 мільйонів випадків ГІМ, а смертність протягом першого року після події сягає 15–20% [4]. Прогноз при інфаркті міокарда істотно залежить від локалізації ураження міокарда: передні інфаркти зазвичай мають більш тяжкий перебіг, тоді як задні супроводжуються відмінностями у гемодинаміці, нейрогуморальній активації та запальній відповіді [5, 6].

Сучасна стратегія лікування ГІМ базується на ранній реперфузії та патогенетично спрямованій медикаментозній терапії. Проте, навіть за умов оптимального лікування зберігається високий ризик постінфарктного ремоделювання міокарда, серцевої недостатності та рецидивів ішемії [7]. Це спонукає до пошуку засобів, які могли б впливати не лише на гемодинаміку, а й на клітинно-метаболічні механізми ушкодження міокарда.

В останнє десятиріччя зростає інтерес до інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІЗКТГ2) – класу препаратів, що спочатку використовувався для лікування цукрового діабету 2-го типу, але згодом довів свою ефективність у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями незалежно від наявності діабету [8, 9, 10]. Дослідження DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, DELIVER та EMPULSE продемонстрували, що дапагліфлозин та інші представники ІЗКТГ2 знижують ризик серцево-судинної смерті та госпіталізації через серцеву недостатність [11, 12, 13].

Механізми кардіопротекторної дії цих препаратів виходять за межі глікемічного контролю. Вони включають покращення енергетичного метаболізму кардіоміоцитів шляхом зміщення субстратного використання на кетонів тіла, зменшення оксидативного стресу, зниження запальної активності епікардіальної жирової тканини та покращення натрійурезу і діурезу [14, 15, 16]. Такі ефекти можуть мати особливе значення у гострий період інфаркту міокарда, коли ішемічні та метаболічні зміни досягають піку.

Водночас питання про роль ІЗКТГ2 саме у гострій фазі ГІМ залишається недостатньо вивченою. Результати сучасних клінічних випробувань, зокрема EMPACT-MI (2024) та DAPA-MI (2023), свідчать про сприятливий вплив препаратів даної групи на функціональні показники серця у ранній постінфарктний період [17, 18]. Проте залишається відкритим питання, чи залежить ефективність цього препарату від локалізації та характеру інфаркту міокарда – зокрема, від відмінностей у площі ураження, вираженості ішемії, ступеня нейрогуморальної активації та запальної відповіді.

Клінічні та експериментальні дані свідчать, що передні інфаркти із формуванням зубця Q супроводжуються більш вираженим некрозом міокарда та підвищенням тропоніну, тоді як задні та латеральні ураження характеризуються більшою роллю метаболічних і запальних механізмів [19, 20]. Це створює передумови для гіпотези, що ефекти дапагліфлозину можуть бути різноспрямованими залежно від локалізації ішемічного вогнища: у випадку великих передніх інфарктів – переважно кардіопротекторними через оптимізацію енергетичного метаболізму, тоді як при задніх формах – через зменшення локального запалення й редукцію епікардіальної жирової тканини.

than 9 million cases of AMI are reported annually, and first-year mortality after the index event reaches 15–20% [4]. Prognosis following myocardial infarction largely depends on infarct localization: anterior infarctions are generally associated with a more severe clinical course, whereas posterior infarctions are characterized by distinct patterns of hemodynamics, neurohumoral activation, and inflammatory response [5, 6].

The contemporary management of AMI is based on early reperfusion and pathogenetically targeted pharmacotherapy. However, even under optimal treatment conditions, patients remain at high risk of post-infarction myocardial remodeling, heart failure, and recurrent ischemic events [7]. This has prompted the search for therapeutic agents capable of influencing not only hemodynamic parameters but also cellular and metabolic mechanisms of myocardial injury.

Over the past decade, increasing attention has been directed toward sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), a class of drugs initially developed for the treatment of type 2 diabetes mellitus, which subsequently demonstrated cardiovascular benefits irrespective of diabetic status [8, 9, 10]. Large-scale clinical trials, including DAPA-HF, EMPA-REG OUTCOME, DELIVER, and EMPULSE, have shown that dapagliflozin and other SGLT2i reduce the risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure [11, 12, 13].

The cardioprotective mechanisms of SGLT2 inhibitors extend beyond glycemic control and include improvement of myocardial energy metabolism through a shift toward ketone body utilization, reduction of oxidative stress, attenuation of inflammatory activity within epicardial adipose tissue, and enhancement of natriuresis and diuresis [14, 15, 16]. These effects may be particularly relevant in the acute phase of myocardial infarction, when ischemic and metabolic disturbances reach their peak.

Nevertheless, the role of SGLT2 inhibitors in the acute phase of AMI remains insufficiently explored. Recent clinical trials, including EMPACT-MI (2024) and DAPA-MI (2023), suggest a favorable impact of this drug class on cardiac functional parameters in the early post-infarction period [17, 18]. However, it remains unclear whether the efficacy of dapagliflozin depends on infarct localization and the nature of myocardial injury, particularly with respect to differences in infarct size, ischemic burden, neurohumoral activation, and inflammatory response.

Clinical and experimental evidence indicates that anterior Q-wave myocardial infarctions are associated with more extensive myocardial necrosis and higher troponin release, whereas posterior and lateral infarctions are characterized by a greater contribution of metabolic and inflammatory mechanisms [19, 20]. This provides the rationale for the hypothesis that the effects of dapagliflozin may differ according to ischemic localization: predominantly cardioprotective through optimization of myocardial energy metabolism in large anterior infarctions, and primarily anti-inflammatory through reduction of local inflammation and epicardial adipose tissue (EAT) in posterior infarctions.

Thus, the relevance of the present study is determined by the need for an in-depth evaluation of dapagliflozin effects during the acute phase of myocardial infarction, taking into account infarct localization. The results

Таким чином, актуальність даного дослідження визначається необхідністю поглибленого вивчення ефектів дапагліфлозину у гострому періоді інфаркту міокарда з урахуванням локалізації та електрокардіографічних критеріїв. Результати такого аналізу можуть розширити розуміння механізмів кардіометаболічної дії ІНЗКТГ2 і сприяти їх більш персоналізованому застосуванню у клінічній практиці.

Мета роботи – оцінити вплив раннього призначення дапагліфлозину на динаміку товщини епікардіальної жирової клітковини (ЕЖК) та рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) протягом 30 днів у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда передньої та задньої локалізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на базі відділення лікування гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда, де спостерігали пацієнтів, госпіталізованих із діагнозом ГІМ. Робота мала проспективний, порівняльний характер.

До вибірки увійшли хворі віком від 40 до 83 років з підтвердженим діагнозом гострого інфаркту міокарда, незалежно від наявності супутнього ожиріння чи цукрового діабету. Обстежені пацієнти характеризувалися типовим клінічним перебігом гострого інфаркту міокарда без ознак тяжкої гострої серцевої недостатності на момент госпіталізації. У більшості хворих переважали стабільні гемодинамічні показники, без потреби у застосуванні інотропної підтримки. Клінічний стан пацієнтів дозволяв проведення стандартної медикаментозної терапії відповідно до чинних рекомендацій. Досліджувані групи були зіставляваними за основними клінічними характеристиками, що дало змогу інтерпретувати виявлені відмінності лабораторних та морфометричних показників у контексті впливу терапії та особливостей ураження міокарда.

Для аналізу клінічних особливостей вибірки проводили оцінку базових демографічних та клініко-анамнестичних характеристик пацієнтів. Визначали вік, стать, наявність супутніх захворювань (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу), статус куріння, фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), а також повноту реваскуляризації.

Усі пацієнти відповідали I класу за Killip на момент госпіталізації та отримали первинне черезшкірне коронарне втручання відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів та в максимально ранні терміни.

Повноту реваскуляризації оцінювали за результатами коронарографії та проведеного втручання як повну або неповну залежно від досягнення повної реперфузії уражених коронарних артерій.

Пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію гострого інфаркту міокарда, що включала подвійну антитромбоцитарну терапію, β -блокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, статини та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів за показаннями.

Залежно від локалізації ішемічного ураження міокарда пацієнтів розподілили на дві групи:

of such an analysis may expand current understanding of the cardiometabolic mechanisms of SGLT2 inhibitors and contribute to their more personalized application in clinical practice.

Objective – of this study was to evaluate the effect of early dapagliflozin administration on changes in epicardial adipose tissue (EAT) thickness and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels over a 30-day period in patients with anterior and posterior acute myocardial infarction.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was conducted at the Department of Acute Coronary Syndrome and Myocardial Infarction Management, where patients hospitalized with a diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) were observed. The study had a prospective, comparative design.

The study population included patients aged 40 to 83 years with a confirmed diagnosis of acute myocardial infarction, regardless of the presence of concomitant obesity or diabetes mellitus. The enrolled patients were characterized by a typical clinical course of AMI without signs of severe acute heart failure at the time of hospital admission. Most patients had stable hemodynamic parameters and did not require inotropic support. Their clinical condition allowed the administration of standard pharmacological therapy in accordance with current clinical guidelines. The study groups were comparable with respect to the main clinical characteristics, which allowed the observed differences in laboratory and morphometric parameters to be interpreted in the context of therapeutic effects and myocardial injury characteristics.

For the analysis of the clinical characteristics of the study population, baseline demographic and clinical-anamnestic parameters were assessed. Age, sex, the presence of comorbidities (arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus), smoking status, left ventricular ejection fraction (LVEF), and completeness of revascularization were determined. All patients were classified as Killip class I at the time of hospital admission and underwent primary percutaneous coronary intervention in accordance with current European Society of Cardiology guidelines and within the earliest possible time frame. The completeness of revascularization was evaluated based on coronary angiography findings and the performed intervention and was categorized as complete or incomplete depending on the achievement of full reperfusion of the affected coronary arteries. All patients received standard medical therapy for acute myocardial infarction, including dual antiplatelet therapy, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, statins, and mineralocorticoid receptor antagonists when indicated. According to the localization of myocardial ischemia, patients were divided into two groups: anterior and posterior myocardial infarction. Additionally, patients were stratified according to electrocardiographic criteria into myocardial infarction with and without Q-wave formation. Patients were also allocated into

з переднім та заднім інфарктом міокарда. Додатково хворих стратифікували відповідно до електрокардіографічних критеріїв, виділяючи інфаркт міокарда з формуванням зубця Q та без нього.

Пацієнтів також розподілили на дві терапевтичні групи залежно від призначення інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу. Основну групу становили пацієнти, яким з першої доби госпіталізації призначали дапагліфлозін у дозі 10 мг на добу. Контрольну групу становили пацієнти, які отримували лікування без застосування іНЗКТГ2.

Критеріями виключення були тяжка ниркова (ШКФ < 45 мл/хв/1.73 м²) або серцева недостатність, активні запальні, онкологічні або тяжкі системні захворювання, а також відмова від участі у спостереженні.

Основними показниками для оцінки ефектів терапії були товщина епікардіальної жирової клітковини та рівень NT-proBNP. Товщину ЕЖК визначали за допомогою трансторакальної ехокардіографії у парастернальній довгій осі на рівні вільної стінки правого шлуночка в кінцево-систоличній фазі серцевого циклу на ультразвуковій системі Philips EPIQ (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) із використанням стандартного фазованого датчика. Для аналізу використовували середнє значення трьох послідовних серцевих циклів. Рівень NT-proBNP визначали методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) з використанням автоматичного аналізатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) відповідно до інструкцій виробника. Досліджувані показники оцінювали на початку дослідження та через 30 днів спостереження з подальшим аналізом динаміки.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення Statistica. Кількісні показники перевіряли на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро–Уїлка. За відсутності нормального розподілу дані подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху (Me [IQR]). Для оцінки динаміки показників у межах однієї групи (до та після лікування) застосовували критерій Вілкоксона для зв'язаних вибірок. Міжгрупові відмінності оцінювали шляхом порівняння величини змін (Δ = показник після лікування – показник до лікування) з використанням t-тесту для незалежних вибірок або критерію Манна–Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. У разі аналізу підгруп із малою чисельністю результати інтерпретували як тенденції.

РЕЗУЛЬТАТИ

У дослідження було включено 78 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Залежно від локалізації ішемічного ураження міокарда 50 пацієнтів (64,1%) мали передню локалізацію інфаркту, а 28 пацієнтів (35,9%) – задню. Додатково інфаркти стратифікували відповідно до електрокардіографічних критеріїв на інфаркт з та без формування зубця Q. Пацієнтів розподілили на дві терапевтичні групи залежно від призначення дапагліфлозину: групу, яка отримувала дапагліфлозін у дозі 10 мг/добу на тлі стандартної терапії, та контрольну групу без застосування іНЗКТГ2. Оцінювання динаміки досліджуваних

two therapeutic groups depending on the prescription of a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i). The main group consisted of patients who received dapagliflozin at a dose of 10 mg once daily starting from the first day of hospitalization. The control group included patients who were treated without SGLT2i therapy.

Exclusion criteria comprised severe renal impairment (estimated glomerular filtration rate < 45 mL/min/1.73 m²) or advanced heart failure, active inflammatory, oncological, or severe systemic diseases, as well as refusal to participate in follow-up.

The primary endpoints for evaluating treatment effects were epicardial adipose tissue (EAT) thickness and NT-proBNP levels. EAT thickness was measured using transthoracic echocardiography in the parasternal long-axis view at the level of the right ventricular free wall during end-systole, using a Philips EPIQ ultrasound system (Philips Medical Systems, Andover, MA, USA) with a standard phased-array transducer. The mean value of three consecutive cardiac cycles was used for analysis. NT-proBNP levels were determined by electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) using an automated Cobas e411 analyzer (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) according to the manufacturer's instructions. The studied parameters were assessed at baseline and after 30 days of follow-up, followed by analysis of their changes over time.

Statistical analysis was performed using Statistica software. Quantitative variables were tested for normality using the Shapiro–Wilk test. In the absence of normal distribution, data were presented as median and interquartile range (Me [IQR]). Within-group changes (before and after treatment) were analyzed using the Wilcoxon signed-rank test for paired samples. Between-group differences were assessed by comparing the magnitude of changes (Δ = post-treatment value – baseline value) using the independent samples t-test or the Mann–Whitney U test, as appropriate. A p-value < 0.05 was considered statistically significant. In subgroup analyses with small sample sizes, the results were interpreted as trends.

RESULTS

A total of 78 patients with acute myocardial infarction were enrolled in the study. According to the localization of myocardial ischemia, 50 patients (64.1%) had anterior myocardial infarction, while 28 patients (35.9%) had posterior myocardial infarction. Additionally, infarctions were stratified according to electrocardiographic criteria into myocardial infarction with and without Q-wave formation. Patients were allocated into two therapeutic groups depending on dapagliflozin prescription: a treatment group receiving dapagliflozin 10 mg once daily in addition to standard therapy, and a control group treated without SGLT2 inhibitor therapy. The dynamics

показників проводили на початку лікування та через 30 днів спостереження.

Усі пацієнти отримували стандартну медикаментозну терапію відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів. Подвійну антитромбоцитарну терапію та статини отримували 78 (100%) пацієнтів. β -блокатори призначені 70 (89,7%) хворим, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II – 67 (85,9%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів – 47 (60,3%).

Базова клініко-анамнестична характеристика пацієнтів представлена у табл. 1. Середній вік становив $61,3 \pm 10,3$ р., чоловіки складали 79,5% вибірки. Артеріальна гіпертензія була наявна у 94,9% пацієнтів, цукровий діабет 2-го типу – у 29,5%, куріння – у 21,8%. Середня фракція викиду лівого шлуночка становила $49,7 \pm 8,2\%$. Повна реваскуляризація була досягнута у 87,5% випадків.

of the studied parameters were assessed at baseline and after 30 days of follow-up.

All patients received standard pharmacological therapy in accordance with current European Society of Cardiology guidelines. Dual antiplatelet therapy and statins were administered to all 78 patients (100%). β -blockers were prescribed to 70 patients (89.7%), angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers to 67 patients (85.9%), and mineralocorticoid receptor antagonists to 47 patients (60.3%).

Baseline clinical and anamnestic characteristics of the study population are presented in Table 1. The mean age was 61.3 ± 10.3 years, and 79.5% of the participants were male. Arterial hypertension was present in 94.9% of patients, type 2 diabetes mellitus in 29.5%, and active smoking in 21.8%. The mean left ventricular ejection fraction was $49.7 \pm 8.2\%$. Complete revascularization was achieved in 87.5% of cases.

Таблиця 1. Базова клінічна характеристика пацієнтів з ГІМ (n = 78)
Table 1. Baseline clinical characteristics of patients with acute myocardial infarction (n = 78)

Показник / Parameter	Значення / Value
Вік, роки / Age, years	$61,3 \pm 10,3$
Чоловіки, n (%) / Male sex, n (%)	62 (79,5%)
Артеріальна гіпертензія, n (%) / Arterial hypertension, n (%)	74 (94,9%)
ЦД 2 типу, n (%) / Type 2 diabetes mellitus, n (%)	23 (29,5%)
Куріння, n (%) / Smoking, n (%)	17 (21,8%)
ФВ ЛШ, % / Left ventricular ejection fraction, %	$49,7 \pm 8,2$
Первинне ЧКВ, n (%) / Primary percutaneous coronary intervention, n (%)	78 (100%)
Повна реваскуляризація, n (%) / Complete revascularization, n (%)	69 (87,5%)
Неповна реваскуляризація, n (%) / Incomplete revascularization, n (%)	9 (11,5%)

Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів залежно від локалізації інфаркту представлена у табл. 2. Статистично значущих відмінностей між пацієнтами з переднім та заднім інфарктом міокарда за віком, статтю, частотою артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, курінням, фракцією викиду лівого шлуночка та повнотою реваскуляризації не виявлено ($p > 0,05$).

Динаміка показників, представлених у табл. 3 свідчить про те, що у пацієнтів з передньою локалізацією інфаркту на тлі терапії дапагліфлозином спостерігалося статистично значуще зниження товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP протягом 30 днів спостереження. У контрольній групі також відзначалася позитивна динаміка, однак вона була менш вираженою.

Аналогічна тенденція виявлена у пацієнтів із задньою локалізацією Q-wave інфаркту, де застосування дапагліфлозину супроводжувалося достовірним зменшенням досліджуваних показників.

Таким чином, у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q раннє призначення дапагліфлозину асоціювалося з більш вираженою позитивною динамікою біохімічних та морфометричних показників порівняно зі стандартною терапією.

У пацієнтів з передньою локалізацією інфаркту без зубця Q на тлі терапії дапагліфлозином відзначалося статистично значуще зниження товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP протягом 30 днів спостереження. У контрольній підгрупі достовірної динаміки досліджуваних показників не виявлено.

A comparative clinical characterization of patients according to infarct localization is presented in Table 2. No statistically significant differences were found between patients with anterior and posterior myocardial infarction in terms of age, sex distribution, prevalence of arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, smoking status, left ventricular ejection fraction, or completeness of revascularization ($p > 0.05$).

The dynamics of the parameters presented in Table 3 indicate that, in patients with anterior myocardial infarction treated with dapagliflozin, a statistically significant reduction in epicardial adipose tissue thickness and NT-proBNP levels was observed over the 30-day follow-up period. Although positive changes were also noted in the control group, they were less pronounced.

A similar trend was identified in patients with posterior Q-wave myocardial infarction, where dapagliflozin therapy was associated with a significant decrease in the studied parameters.

Thus, in patients with Q-wave myocardial infarction, early initiation of dapagliflozin was associated with a more pronounced improvement in both biochemical and morphometric parameters compared with standard therapy alone.

In patients with anterior non-Q-wave myocardial infarction treated with dapagliflozin, a statistically significant reduction in epicardial adipose tissue thickness and NT-proBNP levels was observed over the 30-day follow-up period. In the corresponding control subgroup,

Таблиця 2. Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів залежно від локалізації ГІМ
Table 2. Comparative clinical characteristics of patients according to the localization of AMI

Показник Parameter	Передній (n=50) Anterior (n = 50)	Задній (n=28) Posterior (n = 28)	P
Вік, роки / Age, years	62,1 ± 10,3	60,0 ± 10,4	0,379
Чоловіки, n (%) / Male sex, n (%)	41 (82,0%)	21 (75,0%)	0,658
Артеріальна гіпертензія, n (%) Arterial hypertension, n (%)	47 (94,0%)	27 (96,4%)	1,000
Цукровий діабет 2 типу, n (%) Type 2 diabetes mellitus, n (%)	13 (26,0%)	10 (35,7%)	0,520
Куріння, n (%) Smoking, n (%)	10 (20,0%)	7 (25,0%)	0,820
Фракція викиду лівого шлуночка, % Left ventricular ejection fraction, %	48,4 ± 7,6	52,0 ± 8,8	0,062
Неповна ревазуляризація, n (%) Complete revascularization, n (%)	5 (10,0%)	4 (14,3%)	0,715

Таблиця 3. Динаміка показників у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q
Table 3. Dynamics of parameters in patients with Q-wave myocardial infarction

Локалізація ГІМ MI localization	Група Group	ЕЖК до, мм (Me [IQR]) EAT baseline, mm (Me [IQR])	ЕЖК після, мм EAT at 30 days, mm	p	NT-proBNP до, пг/мл (Me [IQR]) NT-proBNP baseline, pg/mL (Me [IQR])	NT-proBNP після NT-proBNP at 30 days, pg/mL	p
Передній Anterior	Дапагліфлозін Dapagliflozin	11,2 [9,4–13,8]	10,1 [8,9–12,4]	0,0004	254 [170–401]	111 [103–119]	0,012
	Контроль Control	11,0 [9,2–13,5]	10,4 [8,8–12,9]	0,031	498 [430–560]	322 [251–456]	0,041
	Контроль Control	9,0 [9,0–10,75]	8,5 [7,25–10,0]	0,012	619 [534–865]	389 [281–493]	n/a*

Примітки / Notes:

*Парний аналіз NT-proBNP не проводився через відсутність повних парних значень.

*Paired analysis of N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels was not performed due to the absence of complete paired data.

У пацієнтів із задньою локалізацією інфаркту без зубця Q застосування дапагліфлозину супроводжувалося тенденцією до зменшення товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP, однак ці зміни не досягали статистичної значущості. У контрольній підгрупі задньої локалізації достовірних змін показників також не спостерігалось.

Загалом найбільш виражена позитивна динаміка товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP спостерігалася у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q, особливо при передній локалізації. У пацієнтів без зубця Q зміни були менш вираженими та частково залежали від локалізації ішемічного ураження (табл. 4).

no significant changes in the studied parameters were detected.

Among patients with posterior non-Q-wave myocardial infarction, dapagliflozin therapy was associated with a tendency toward a decrease in EAT thickness and NT-proBNP levels; however, these changes did not reach statistical significance. Similarly, no significant dynamics of the assessed parameters were observed in the posterior control subgroup.

Overall, the most pronounced favorable dynamics in epicardial adipose tissue thickness and NT-proBNP levels were observed in patients with Q-wave myocardial infarction, particularly in cases of anterior localization. In patients without Q-wave formation, the changes were less marked and appeared to be partially dependent on the localization of the ischemic injury (Table 4).

Таблиця 4. Динаміка показників у пацієнтів з інфарктом міокарда без зубця Q
Table 4. Dynamics of parameters in patients with non-Q-wave myocardial infarction

Локалізація ГІМ MI localization	Група Group	ЕЖК до, мм (Me [IQR]) EAT baseline, mm (Me [IQR])	ЕЖК після, мм EAT at 30 days, mm	p	NT-proBNP до, пг/мл (Me [IQR]) NT-proBNP baseline, pg/mL (Me [IQR])	NT-proBNP після NT-proBNP at 30 days, pg/mL	P
Передній Anterior	Дапагліфлозін Dapagliflozin	11,1 [9,6–12,9]	10,0 [8,7–11,9]	0,002	183 [141–298]	119 [105–142]	0,023
	Контроль Control	11,0 [9,5–13,0]	10,9 [9,4–12,8]	0,41	455 [390–510]	410 [345–470]	0,18
Задній Posterior	Дапагліфлозін Dapagliflozin	8,0 [7,5–9,5]	7,0 [6,5–7,5]	0,180	135,0 [125–1074]	125,0 [95–347]	0,25

Продовження таблиці 4 / Continuation of Table 4

	Контроль Control	10,0 [7,0–11,0]	9,0 [8,0–11,0]	0,564	391 [379–403]	299,5 [294–305]	n/a*
--	---------------------	--------------------	-------------------	-------	------------------	-----------------	------

Примітка / Notes:

* Парний аналіз NT-proBNP не проводився через відсутність повних парних значень.

* Paired statistical analysis was not performed due to incomplete paired observations.

ОБГОВОРЕННЯ

У представленому дослідженні встановлено, що раннє застосування дапагліфлозину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда асоціюється зі зниженням товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP протягом 30 днів спостереження. Найбільш виражена позитивна динаміка відзначалася у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q, особливо при передній локалізації ураження.

Епікардіальна жирова клітковина розглядається як метаболічно активне вісцеральне депо, що бере участь у локальній запальній та паракринній регуляції міокарда. Зменшення її товщини на тлі терапії інгібіторами НЗКТГ2 може відображати покращення метаболічного профілю та зниження системного запалення, що узгоджується з даними сучасних експериментальних та клінічних досліджень [21, 22].

Зниження рівня NT-proBNP у досліджуваних пацієнтів може свідчити про зменшення гемодинамічного навантаження та нейрогуморальної активації у ранньому постінфарктному періоді. Отримані результати узгоджуються з даними великих клінічних досліджень інгібіторів НЗКТГ2, у яких продемонстровано ранній кардіопротекторний ефект незалежно від наявності цукрового діабету [23].

Більш виражений ефект у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q може бути пов'язаний із більшою площею ішемічного ураження та вищим вихідним рівнем нейрогуморальної активації [24]. Водночас класифікація за наявністю зубця Q ґрунтується на електрокардіографічних критеріях і не відображає морфологічну верифікацію глибини некрозу, що слід враховувати при інтерпретації результатів.

У пацієнтів без формування зубця Q позитивна динаміка була менш вираженою, що може свідчити про різний характер ремоделювання міокарда.

Механізми дії дапагліфлозину

Механізм дії дапагліфлозину при гострому інфаркті міокарда є багатофакторним і реалізується через взаємопов'язані метаболічні, гемодинамічні, проти-запальні та нефропротекторні шляхи. Інгібування натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу у ниркових каналцях призводить до зменшення глюкозурії, осмотичного навантаження, натрійурезу та помірного діуретичного ефекту. Це зменшує переднавантаження на серце та покращує коронарну перфузію. На клітинному рівні дапагліфлозин знижує активність сигнального шляху ядерного фактора каппа В (NF-κB) та пригнічує експресію фактора некрозу пухлин альфа (TNF-α), інтерлейкіну-6 (IL-6), моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1) та інших прозапальних цитокінів, що підтверджено експериментальними дослідженнями [25]. Такий ефект веде до зменшення

DISCUSSION

In the present study, early initiation of dapagliflozin in patients with acute myocardial infarction was associated with a reduction in epicardial adipose tissue (EAT) thickness and NT-proBNP levels over a 30-day follow-up period. The most pronounced favorable dynamics were observed in patients with Q-wave myocardial infarction, particularly in cases of anterior localization. Epicardial adipose tissue is considered a metabolically active visceral fat depot involved in local inflammatory and paracrine regulation of the myocardium. A reduction in its thickness during SGLT2 inhibitor therapy may reflect improvement in the metabolic profile and attenuation of systemic inflammation, which is consistent with findings from contemporary experimental and clinical studies [21, 22].

The observed decrease in NT-proBNP levels may indicate a reduction in hemodynamic stress and neurohumoral activation in the early post-infarction period. These findings are in line with large-scale clinical trials of SGLT2 inhibitors demonstrating early cardioprotective effects independent of the presence of type 2 diabetes mellitus [23].

The more pronounced effect in patients with Q-wave myocardial infarction may be related to a larger ischemic area and higher baseline neurohumoral activation [24]. However, classification based on the presence of a Q wave relies solely on electrocardiographic criteria and does not provide morphological verification of infarct depth, which should be considered when interpreting the results.

In patients without Q-wave formation, the positive dynamics were less pronounced, possibly reflecting differences in myocardial remodeling patterns.

Mechanisms of Dapagliflozin Action

The mechanism of dapagliflozin action in acute myocardial infarction is multifactorial and mediated through interconnected metabolic, hemodynamic, anti-inflammatory, and nephroprotective pathways. Inhibition of the sodium-glucose co-transporter 2 in renal tubules reduces glucosuria, osmotic load, and promotes natriuresis and mild diuresis. These effects lower cardiac preload and improve coronary perfusion.

At the cellular level, dapagliflozin decreases the activity of the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling pathway and inhibits the expression of tumor necrosis factor alpha (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and other pro-inflammatory cytokines, as demonstrated experimentally. This leads to attenuation of systemic inflammation, improved insulin sensitivity of cardiomyocytes, and prevention of apoptosis within

системного запалення, покращення чутливості кардіоміоцитів до інсуліну та запобігання апоптозу клітин у зоні ішемії. Крім того, встановлено, що дапагліфлозін стимулює метаболічну переорієнтацію енергозабезпечення міокарда з глюкозного на кетоновий шлях, який є більш енергоефективним при дефіциті кисню. Такий метаболічний зсув сприяє збереженню енергетичного потенціалу серця, особливо у фазі ішемії та раннього реперфузійного періоду. Водночас препарат покращує ендотеліальну функцію, знижує рівень сечової кислоти та підвищує продукцію оксиду азоту (NO), що веде до покращення мікроциркуляції та зменшення постнавантаження [26]. Комплексна дія дапагліфлозину охоплює метаболічну оптимізацію, протизапальний захист, покращення мікроциркуляції та нефропротекцію, що забезпечує системний кардіометаболічний ефект при гострому інфаркті міокарда.

Клінічне значення та обмеження

Отримані результати свідчать про потенційну доцільність раннього призначення дапагліфлозину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда вже в ранньому постінфарктному періоді, незалежно від наявності цукрового діабету. Зниження товщини ЕЖК та рівня NT-proBNP може відображати сприятливий вплив на процеси раннього ремоделювання міокарда та нейрогуморальну активацію. Найбільш виражений ефект у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q, особливо при передній локалізації, дозволяє розглядати цю категорію хворих як потенційно найбільш чутливу до раннього застосування НЗКТГ2-інгібіторів.

Водночас дане дослідження має низку обмежень. До них належать відносно невелика чисельність вибірки ($n = 78$), мала кількість пацієнтів у окремих підгрупах, короткий період спостереження (30 днів), а також відсутність аналізу жорстких клінічних кінцевих точок. Крім того, у частині підгруп аналіз динаміки NT-proBNP був обмежений неповнотою парних значень, що не дозволило виконати повноцінний парний статистичний аналіз.

Отримані дані розширюють сучасні уявлення про можливість раннього застосування інгібіторів НЗКТГ2 у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та потребують подальшого підтвердження у масштабніших дослідженнях із оцінкою клінічних кінцевих точок.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання біомаркерів (NT-proBNP) та морфометричних показників (товщина епікардіальної жирової клітковини) для оцінки ранньої відповіді на терапію у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Виявлені відмінності залежно від локалізації інфаркту можуть бути враховані при індивідуалізованій інтерпретації динаміки лабораторних і ехокардіографічних показників у постінфарктному періоді.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з гострим інфарктом міокарда раннє застосування дапагліфлозину супроводжується

ischemic zones [25]. In addition, dapagliflozin promotes a metabolic shift of myocardial energy production from glucose to ketone utilization – a more energy-efficient pathway under hypoxic conditions. This metabolic reorientation preserves myocardial energy potential, especially during ischemia and early reperfusion phases.

Concurrently, the drug enhances endothelial function, lowers uric acid levels, and increases nitric oxide (NO) production, thereby improving microcirculation and reducing afterload [26]. The combined effects of dapagliflozin encompass metabolic optimization, anti-inflammatory protection, improved microcirculatory function, and nephroprotection, resulting in an overall cardiometabolic benefit in acute myocardial infarction.

Clinical Significance and Limitations

The obtained results suggest the potential rationale for early initiation of dapagliflozin in patients with acute myocardial infarction already during the early post-infarction period, regardless of the presence of type 2 diabetes mellitus. The reduction in epicardial adipose tissue thickness and NT-proBNP levels may reflect a favorable effect on early myocardial remodeling processes and neurohumoral activation. The more pronounced effect observed in patients with Q-wave myocardial infarction, particularly with anterior localization, indicates that this subgroup may be especially responsive to early SGLT2 inhibitor therapy.

However, the present study has several limitations. These include the relatively small sample size ($n = 78$), the limited number of patients in certain subgroups, the short follow-up period (30 days), and the absence of hard clinical endpoints. In addition, in some subgroups, the analysis of NT-proBNP dynamics was restricted due to incomplete paired measurements, which precluded a fully powered paired statistical analysis.

Overall, these findings expand current knowledge regarding the potential role of early SGLT2 inhibitor therapy in patients with acute myocardial infarction and warrant further confirmation in larger-scale studies with assessment of clinically relevant endpoints.

Practical Significance of the Results

The practical significance of the obtained results lies in the potential use of biomarkers (NT-proBNP) and morphometric parameters (epicardial adipose tissue thickness) to assess early therapeutic response in patients with acute myocardial infarction. The identified differences according to infarct localization may be taken into account in the individualized interpretation of laboratory and echocardiographic dynamics during the post-infarction period.

CONCLUSIONS

In patients with acute myocardial infarction, early initiation of dapagliflozin is associated with a reduction

зниженням товщини епікардіальної жирової клітковини протягом 30 днів спостереження.

Терапія дапагліфлозином асоціюється зі зменшенням рівня NT-proBNP протягом 30 днів після гострого інфаркту міокарда.

Найбільш виражена позитивна динаміка показників відзначається у пацієнтів з інфарктом міокарда з формуванням зубця Q, особливо при передній локалізації.

Отримані дані підтверджують доцільність подальшого вивчення раннього застосування інгібіторів НЗКТГ2 у пацієнтів після первинного черезшкірного коронарного втручання.

in epicardial adipose tissue thickness over a 30-day follow-up period.

Dapagliflozin therapy is associated with a decrease in NT-proBNP levels within 30 days after acute myocardial infarction.

The most pronounced favorable dynamics of the studied parameters are observed in patients with Q-wave myocardial infarction, particularly in cases of anterior localization.

The obtained data support the rationale for further investigation of early SGLT2 inhibitor therapy in patients after primary percutaneous coronary intervention.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Saha T., Soliman-Aboumarie H. Review of current management of myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 17. P. 6241. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14176241>
2. Sharafi M., Dehghan A., Mouseli A., Fatemian H., Jamali L., Afrashteh S., et al. A cross-sectional study determining prevalence and factors associated with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction in Iran: results from fasa registry on acute myocardial infarction (FaRMI). *BMC Public Health*. 2024. Vol. 24, №728. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18140-6>
3. Herrera C.J., Levenson B.J., Natcheva A., Lucca A.C., Olsson K., Miki K., et al. Improving STEMI management internationally: initial report of the American College of Cardiology-Global Heart Attack Treatment Initiative. *JACC: Advances*. 2025. Vol. 4, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101438>
4. Wang Y., Li Q., Bi L., Wang B., Lv T., Zhang P. Global trends in the burden of ischemic heart disease based on the Global Burden of Disease Study 2021: the role of metabolic risk factors. *BMC Public Health*. 2025. Vol. 25. P. 310. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21588-9>
5. Bauke F., Schmitz T., Harmel E., Raake P., Heier M., Linseisen J., et al. Anterior-wall and non-anterior-wall STEMIs do not differ in long-term mortality: results from the Augsburg Myocardial Infarction Registry. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024. Vol. 10. P. 1306272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1306272>
6. Byrne R.A., Rossello X., Coughlan J.J., Barbato E., Berry C., Chieffo A., et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023. Vol. 44, № 38. P. 3720–3826. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
7. Brown T.M., Bittner V., Colantonio L.D., Deng L., Farkouh M.E., Limdi N., et al. Residual risk for coronary heart disease events and mortality despite intensive medical management after myocardial infarction. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020. Vol. 14, № 2. P. 260–270. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.004>
8. Teo Y.H., Teo Y.N., Syn N.L., Kow C.S., Yoong C.S.Y., Tan B.Y.Q., et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2021. Vol. 10, №5. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019463>
9. Zayyad Z.A., Gupta N., Roy A., Kalagara S., Mishra A., Salem E., et al. Hitting the sweet spot: a review of SGLT2 inhibitors in cardiovascular medicine. *Cardiovascular Therapeutics*. 2025. Vol. 14. P. 531–553. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-025-00436-2>
10. Salah H.M., Al'Aref S.J., Khan M.S., Al-Hawwas M., Vallurupalli S., Mehta J.L., et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022. Vol. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01455-2>
11. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., Køber L., Kosiborod M.N., Martinez F.A., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 381, № 21. P. 1995–2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
12. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015. Vol. 373, № 22. P. 2117–2128. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
13. Solomon S.D., McMurray J.J.V., Claggett B., de Boer R.A., DeMets D., Hernandez A.F., et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection

REFERENCES

1. Saha T., Soliman-Aboumarie H. Review of current management of myocardial infarction. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(17):6241. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14176241>
2. Sharafi M., Dehghan A., Mouseli A., Fatemian H., Jamali L., Afrashteh S., et al. A cross-sectional study determining prevalence and factors associated with ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST segment elevation myocardial infarction in Iran: results from fasa registry on acute myocardial infarction (FaRMI). *BMC Public Health*. 2024;24(728). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18140-6>
3. Herrera CJ, Levenson BJ, Natcheva A, Lucca AC, Olsson K, Miki K, et al. Improving STEMI management internationally: initial report of the American College of Cardiology-Global Heart Attack Treatment Initiative. *JACC: Advances*. 2025;4(1). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.101438>
4. Wang Y, Li Q, Bi L, Wang B, Lv T, Zhang P. Global trends in the burden of ischemic heart disease based on the Global Burden of Disease Study 2021: the role of metabolic risk factors. *BMC Public Health*. 2025;25:310. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21588-9>
5. Bauke F, Schmitz T, Harmel E, Raake P, Heier M, Linseisen J, et al. Anterior-wall and non-anterior-wall STEMIs do not differ in long-term mortality: results from the Augsburg Myocardial Infarction Registry. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2024;10:1306272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1306272>
6. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2023;44(38):3720–826. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
7. Brown TM, Bittner V, Colantonio LD, Deng L, Farkouh ME, Limdi N, et al. Residual risk for coronary heart disease events and mortality despite intensive medical management after myocardial infarction. *Journal of Clinical Lipidology*. 2020;14(2):260–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.004>
8. Teo YH, Teo YN, Syn NL, Kow CS, Yoong CSY, Tan BYQ, et al. Effects of Sodium/Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitors on Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients Without Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(5). DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019463>
9. Zayyad ZA, Gupta N, Roy A, Kalagara S, Mishra A, Salem E, et al. Hitting the sweet spot: a review of SGLT2 inhibitors in cardiovascular medicine. *Cardiovascular Therapeutics*. 2025;14:531–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40119-025-00436-2>
10. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors initiation in patients with acute heart failure, with and without type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01455-2>
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995–2008. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2117–28. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection

- fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 387, № 12. P. 1089–1098. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
14. Yoo T.T., Baek I.H., Stoletniy L., Hilliard A., Sakr A., Doycheva D. Impact of sodium–glucose transport protein-2 (SGLT2) inhibitors on the inflammasome pathway in acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review. *Cardiovascular Diabetology*. 2025. Vol. 24, №227. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02777-7>
 15. Stielow M., Fijałkowski Ł., Alaburda A., Grześk G., Grześk E., Nowaczyk J., et al. SGLT2 inhibitors: from molecular mechanisms to clinical outcomes in cardiology and diabetology. *Molecules*. 2025. Vol. 30, №15. P. 3112. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153112>
 16. Bao Y., Hu Y., Shi M., Zhao Z. SGLT2 inhibitors reduce epicardial adipose tissue more than GLP-1 agonists or exercise interventions in patients with type 2 diabetes mellitus and/or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025. Vol. 27, №3. P. 1096–1112. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.16107>
 17. Butler J., Jones W.S., Udell J.A., Anker S.D., Petrie M.C., Harrington J., et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2024. Vol. 390, №16. P. 1455–1466. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>
 18. James S., Erlinge D., Storey R.F., McGuire D.K., de Belder M., Eriksson N., et al. for the DAPA-MI investigators. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence*. 2023. Vol. 3, №2. DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300286>
 19. Moras E., Yakkali S., Gandhi K.D., Virk H.U.H., Alam M., Zaid S., et al. Complications in acute myocardial infarction: Navigating challenges in diagnosis and management. *Hearts*. 2024. Vol. 5, №1. P. 122–141. DOI: <https://doi.org/10.3390/hearts5010009>
 20. Godino C., Messa C., Gianolli L., Landoni C., Margonato A., Cera M., et al. Multifocal, Persistent Cardiac Uptake of [18-F]-Fluoro-Deoxy-Glucose Detected by Positron Emission Tomography in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2008. Vol. 72, №11. P. 1821–1828. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0046>
 21. Leancă S.A., Crișu D., Petriș A.O., Afrăsănie I., Genes A., Costache A.D., et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: From pathophysiology to treatment. *Life*. 2022. Vol. 12, №8. P.1111. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12081111>
 22. Fan W., Si Y., Xing E., Feng Z., Ding Z., Liu Y., et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease. *Cytokine*. 2023. Vol. 162. P. 156119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2022.156119>
 23. Singh A., Zhang R.S., Bangalore S. Percutaneous coronary intervention for heart failure due to coronary artery disease. *Heart Failure Clinics*. 2025. Vol. 21, №2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2024.12.007>
 24. Walpot J., Van Herck P., Van de Heyning C.M., Bosmans J., Massalha S., Malbrain M.L.N.G., et al. Computed tomography measured epicardial adipose tissue and psoas muscle attenuation: new biomarkers to predict major adverse cardiac events (MACE) and mortality in patients with heart disease and critically ill patients. Part I: Epicardial adipose tissue. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2023. Vol. 55, №3. P. 141–157. DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2023.130922>
 25. Li T., Luo C.J., Yi Z.Q., Li L. Dapagliflozin attenuates myocardial inflammation and apoptosis after coronary microembolization in rats by regulating the SIRT1/NF-κB signaling pathway. *Frontiers in Bioscience*. 2025. Vol. 30, №3. P. 27082. DOI: <https://doi.org/10.31083/FBL27082>
 26. Walczak I., Braczko A., Paterek A., Rolski F., Urbanowicz K., Tarnawska M., et al. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, improves endothelial cell energy metabolism through enhanced mitochondrial respiration. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2025. Vol. 59, №2. P. 235–251. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000772>
 - fraction. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1089–98. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
 14. Yoo TT, Baek IH, Stoletniy L, Hilliard A, Sakr A, Doycheva D. Impact of sodium–glucose transport protein-2 (SGLT2) inhibitors on the inflammasome pathway in acute myocardial infarction in type 2 diabetes mellitus: a comprehensive review. *Cardiovascular Diabetology*. 2025;24(227). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02777-7>
 15. Stielow M, Fijałkowski Ł, Alaburda A, Grześk G, Grześk E, Nowaczyk J, et al. SGLT2 inhibitors: from molecular mechanisms to clinical outcomes in cardiology and diabetology. *Molecules*. 2025;30(15):3112. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153112>
 16. Bao Y, Hu Y, Shi M, Zhao Z. SGLT2 inhibitors reduce epicardial adipose tissue more than GLP-1 agonists or exercise interventions in patients with type 2 diabetes mellitus and/or obesity: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(3):1096–112. DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.16107>
 17. Butler J, Jones WS, Udell JA, Anker SD, Petrie MC, Harrington J, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(16):1455–66. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314051>
 18. James S, Erlinge D, Storey RF, McGuire DK, de Belder M, Eriksson N, et al. for the DAPA-MI investigators. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evidence*. 2023;3(2). DOI: <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300286>
 19. Moras E, Yakkali S, Gandhi KD, Virk HUH, Alam M, Zaid S, et al. Complications in acute myocardial infarction: Navigating challenges in diagnosis and management. *Hearts*. 2024;5(1):122–41. DOI: <https://doi.org/10.3390/hearts5010009>
 20. Godino C, Messa C, Gianolli L, Landoni C, Margonato A, Cera M, et al. Multifocal, Persistent Cardiac Uptake of [18-F]-Fluoro-Deoxy-Glucose Detected by Positron Emission Tomography in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation Journal*. 2008;72(11):1821–8. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0046>
 21. Leancă SA, Crișu D, Petriș AO, Afrăsănie I, Genes A, Costache AD, et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: From pathophysiology to treatment. *Life*. 2022;12(8):1111. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12081111>
 22. Fan W, Si Y, Xing E, Feng Z, Ding Z, Liu Y, et al. Human epicardial adipose tissue inflammation correlates with coronary artery disease. *Cytokine*. 2023;162:156119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2022.156119>
 23. Singh A, Zhang RS, Bangalore S. Percutaneous coronary intervention for heart failure due to coronary artery disease. *Heart Failure Clinics*. 2025;21(2). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2024.12.007>
 24. Walpot J, Van Herck P, Van de Heyning CM, Bosmans J, Massalha S, Malbrain MLNG, et al. Computed tomography measured epicardial adipose tissue and psoas muscle attenuation: new biomarkers to predict major adverse cardiac events (MACE) and mortality in patients with heart disease and critically ill patients. Part I: Epicardial adipose tissue. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2023;55(3):141–57. DOI: <https://doi.org/10.5114/ait.2023.130922>
 25. Li T, Luo CJ, Yi ZQ, Li L. Dapagliflozin attenuates myocardial inflammation and apoptosis after coronary microembolization in rats by regulating the SIRT1/NF-κB signaling pathway. *Frontiers in Bioscience*. 2025;30(3):27082. DOI: <https://doi.org/10.31083/FBL27082>
 26. Walczak I, Braczko A, Paterek A, Rolski F, Urbanowicz K, Tarnawska M, et al. Dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, improves endothelial cell energy metabolism through enhanced mitochondrial respiration. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2025;59(2):235–51. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000772>

Обмеження досліджень

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Розмір і склад вибірки [N=78] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Study Limitations

The authors of this manuscript consciously acknowledge that the presented study has limitations determined by its design and execution. The sample size and composition (N=78) constrain the precision of estimates and the generalizability of the findings, considering the specific patient referral patterns and healthcare practices in Ukraine. To minimize potential biases, standardized measurements were applied, assessor training was conducted, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the conclusions is limited by the study context; confirmation requires prospective multicenter studies with adequately calculated statistical power, external validation, and strict adherence to the principles of Good Clinical Practice (GCP).

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у розширенні вибірки пацієнтів із гострим інфарктом міокарда та збільшенні тривалості спостереження з метою оцінки довгострокової динаміки біохімічних і морфометричних показників, а також їх зв'язку з клінічними кінцевими точками. Доцільним є включення аналізу віддалених наслідків, зокрема розвитку серцевої недостатності, ремоделювання міокарда та повторних ішемічних подій. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на детальнішу оцінку впливу інгібіторів НЗКТГ2 у гострому періоді інфаркту міокарда з урахуванням локалізації та площі ураження, а також стратифікації пацієнтів за ступенем нейрогуморальної активації та метаболічного навантаження. Це дозволить глибше зрозуміти механізми кардіометаболічної дії дапагліфлозину та визначити підгрупи пацієнтів, які можуть отримати найбільшу користь від раннього призначення препарату. Перспективним також є поєднання біомаркерного аналізу з сучасними методами візуалізації для більш точної оцінки змін епікардіальної жирової клітковини та структурно-функціонального стану міокарда у динаміці. Такий підхід може сприяти розробці персоналізованих стратегій лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). 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.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Чернівці), витяг з протоколу № 2 від 20.10.2022 р.

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту у процесі підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy),

Perspectives for Further Research

Future research should focus on expanding the study population of patients with acute myocardial infarction and extending the follow-up duration in order to assess the long-term dynamics of biochemical and morphometric parameters and their association with clinical outcomes. It would be appropriate to include the analysis of long-term consequences, particularly the development of heart failure, myocardial remodeling, and recurrent ischemic events. Further studies may also aim to provide a more detailed evaluation of the effects of SGLT2 inhibitors in the acute phase of myocardial infarction, taking into account infarct localization and extent of ischemic injury, as well as stratification according to the degree of neurohumoral activation and metabolic burden. This approach may facilitate a deeper understanding of the cardiometabolic mechanisms of dapagliflozin and help identify patient subgroups that may derive the greatest benefit from early initiation of therapy. In addition, the integration of biomarker-based assessment with advanced imaging modalities may allow for a more precise evaluation of changes in epicardial adipose tissue and myocardial structural and functional characteristics over time. Such an approach could contribute to the development of personalized therapeutic strategies for patients with acute myocardial infarction.

Conflict of Interest

All authors have completed the ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors consciously declare the absence of any actual or potential conflicts of interest related to this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support could be associated with the subject of the submitted materials or that sponsored the conducted study.

Ethical Compliance

The authors confirm that this study involved the use of primary medical documentation and included clinical observation of patients. The research was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki (World Medical Association) on the ethical principles for medical research involving human subjects, Directive 86/609 EEC on the participation of humans in biomedical studies, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009. Written informed consent for participation was obtained from all participants after they were provided with clear, comprehensive, and accessible information regarding the purpose, design, and methodology of the study, potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing the informed-consent document. The study was approved by the Commission on Biomedical Ethics of Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Chernivtsi). Excerpt from Protocol No. 2 dated October 20, 2022.

Use of Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly disclose the use of generative artificial intelligence tools during the preparation of this manuscript. In accordance with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), tasks related to proofreading, editing, and translation were delegated under

2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, редагування, та перекладу. Для цього використовувався ChatGPT-5 (OpenAI, версія від червня 2025 р.). Усі результати, отримані за допомогою цього інструменту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Інструменти генеративного штучного інтелекту не зазначаються як автори та не несуть відповідальності за кінцеві результати. Ця декларація не поширюється на використання базових інструментів перевірки граматики, орфографії чи оформлення посилань.

full human supervision. For this purpose, ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 version) was used. All outputs generated with the assistance of this tool were carefully reviewed, edited, and approved by the authors, who assume full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative artificial intelligence tools are not listed as authors and bear no responsibility for the final results. This declaration does not apply to the use of standard tools for grammar checking, spelling correction, or reference formatting.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Primary Data and Materials

The authors confirm that the study is based on the results of their own clinical investigations, which were systematized and analyzed by the research team. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, study protocols, and quantitative measurements obtained during the study. All materials are securely stored in the research group's archive and can be made available upon reasonable request to the corresponding author, in compliance with confidentiality and ethical requirements.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом.

Funding Information

The study was initiated by the authors and received no external funding from any source.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Міринюк Ірина Віталіївна – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, Театральна площа; буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002; лікар-кардіолог Державного некомерційного підприємства «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України»; вул. Братиславська, буд. 5-А, м. Київ, Україна, 02166;
e-mail: mdmiriniuk@gmail.com
mob.: +38 (095) 922-58-88

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

Ілашчук Тетяна Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; Театральна площа, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58002;
e-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua
mob.: +38 (050) 538-00-12

Внесок автора: формулювання мети роботи, складання плану дослідження, аналіз та інтерпретація отриманих даних, їх статистична обробка, написання та редагування статті, затвердження висновків.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Miriniuk Iryna Vitaliivna – Postgraduate student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002; Cardiologist of the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine; 5A Bratislavskaya Str., Kyiv, Ukraine, 02166;
e-mail: mdmiriniuk@gmail.com
tel.: +38 (095) 922-58-88

Author's contribution: data collection, analysis and interpretation of the obtained data, writing the article, formulation of conclusions.

Ilashchuk Tetiana Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Teatralna Sq., Chernivtsi, Ukraine, 58002;
e-mail: ilashchuk.tetiana@bsmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 538-00-12

Author's contribution: formulation of the research aim, development of the study design, analysis and interpretation of the obtained data, statistical processing, writing and editing of the article, approval of the final conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
03.12.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-08>

УДК: 616.127+616.12-009.72+616.379-008.64+616.132.2



Структурно-функціональні зміни міокарда при хронічному коронарному синдромі та цукровому діабеті 2-го типу залежно від кількості уражених коронарних артерій

Купновицька І.Г., [ID](https://orcid.org/0000-0002-6997-460X) <https://orcid.org/0000-0002-6997-460X>, e-mail: ikupnovytska@ifnmu.edu.ua

Романишин Н.М., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0243-2638) <https://orcid.org/0000-0002-0243-2638>, e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com

Клименко В.І., [ID](https://orcid.org/0000-0001-8503-221X) <https://orcid.org/0000-0001-8503-221X>, e-mail: klimenkovira3@gmail.com

Фітківська І.П., [ID](https://orcid.org/0000-0002-6596-536X) <https://orcid.org/0000-0002-6596-536X>, e-mail: ikutynska@ifnmu.edu.ua

Губіна Н.В., [ID](https://orcid.org/0000-0001-6049-8865) <https://orcid.org/0000-0001-6049-8865>, e-mail: nhubina@ifnmu.edu.ua

Калугіна С.М., [ID](https://orcid.org/0000-0002-3350-119X) <https://orcid.org/0000-0002-3350-119X>, e-mail: skalugina@ifnmu.edu.ua

Краснопольський С.З., [ID](https://orcid.org/0009-0002-7312-1818) <https://orcid.org/0009-0002-7312-1818>, e-mail: skrasnopolskyi@ifnmu.edu.ua

Івано-Франківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Івано-Франківськ, Україна

Structural and functional changes in the myocardium in chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus depending on the number of affected coronary arteries

Kupnovytska I.H., [ID](https://orcid.org/0000-0002-6997-460X) <https://orcid.org/0000-0002-6997-460X>, e-mail: ikupnovytska@ifnmu.edu.ua

Romanyshyn N.M., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0243-2638) <https://orcid.org/0000-0002-0243-2638>, e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com

Klymenko V.I., [ID](https://orcid.org/0000-0001-8503-221X) <https://orcid.org/0000-0001-8503-221X>, e-mail: klimenkovira3@gmail.com

Fitkovska I.P., [ID](https://orcid.org/0000-0002-6596-536X) <https://orcid.org/0000-0002-6596-536X>, e-mail: ikutynska@ifnmu.edu.ua

Gubina N.V., [ID](https://orcid.org/0000-0001-6049-8865) <https://orcid.org/0000-0001-6049-8865>, e-mail: nhubina@ifnmu.edu.ua

Kalugina S.M., [ID](https://orcid.org/0000-0002-3350-119X) <https://orcid.org/0000-0002-3350-119X>, e-mail: skalugina@ifnmu.edu.ua

Krasnopolsky S.Z., [ID](https://orcid.org/0009-0002-7312-1818) <https://orcid.org/0009-0002-7312-1818>, e-mail: skrasnopolskyi@ifnmu.edu.ua

Ivano-Frankivsk National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Ключові слова:

хронічний коронарний синдром, стенокардія напруження, коронарні артерії, цукровий діабет, хронічна серцева недостатність, глобальна поздовжня деформація.

Для кореспонденції:

Романишин Неля Миколаївна
Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації;
вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com

© Купновицька І.Г., Романишин Н.М.,
Клименко В.І., Фітківська І.П.,
Губіна Н.В., Калугіна С.М.,
Краснопольський С.З., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Вивчення структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу дає можливість виявити ранні процеси ремоделювання серця, діастолічної дисфункції, оцінити ступінь коронарного ураження.

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку між станом систолічної й діастолічної функцій міокарда, рівнем N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретричного пептиду у хворих на хронічний коронарний синдром із супутнім цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням ступеня ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження обрано 95 хворих зі стенокардією напруження, яким проводили коронароангіографію.

Основну групу становили 60 осіб (63,2%) із стенокардією напруження в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

До групи порівняння увійшли 35 пацієнтів із верифікованим аналогічним кардіологічним діагнозом без супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Результати. У пацієнтів із стенокардією напруження та цукровим діабетом 2-го типу при проведенні коронароангіографії частіше діагностується багатосудинне ураження коронарних артерій. У таких хворих відмічено значуще збільшення розмірів лівого передсердя, кінцевого діастолічного і систолічного об'ємів лівого шлуночка. Фракція викиду лівого шлуночка знижувалася з наростанням ступеня ураження коронарних артерій та була достовірно нижчою у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

В обстежуваних пацієнтів з поєднаною патологією показник співвідношення швидкостей трансмітрального потоку був суттєво нижчим, особливо з багатосудинним коронарним ураженням, що вказує про виражене уповільнення релаксації міокарда. В обох групах хворих відмічено зниження показника глобальної поздовжньої

деформації міокарда, особливо в осіб із багатосудинним ураженням коронарних артерій на тлі супутньої патології.

У пацієнтів із хронічним коронарним синдромом і багатосудинним ураженням вінцевих судин відзначено суттєве підвищення рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретричного пептиду.

Висновки. У пацієнтів з хронічним коронарним синдромом, поєднаним з цукровим діабетом 2-го типу, прогресування хронічної серцевої недостатності наростає зі збільшенням кількості уражених коронарних артерій. Зміни проявляються дилатацією порожнини лівого шлуночка та його гіпертрофією, діастолічною дисфункцією, зниженням фракції викиду лівого шлуночка і показника глобальної поздовжньої деформації міокарда лівого шлуночка, зростанням рівня N-кінцевого фрагмента мозкового натрійуретричного пептиду.

Для цитування:

Купновицька І.Г., Романишин Н.М., Клименко В.І., Фітківська І.П., Губіна Н.В., Калугіна С.М., Краснополський С.З. Структурно-функціональні зміни міокарда при хронічному коронарному синдромі та цукровому діабеті 2-го типу залежно від кількості уражених коронарних артерій. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34. № 1(58). С. 106-121. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-08>

Keywords:

chronic coronary syndrome, angina pectoris, coronary arteries, diabetes mellitus, chronic heart failure, global longitudinal deformation.

For correspondence:

Romanyshyn Nelia Mykolaivna
Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy; 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com

© Kupnovytska I.H., Romanyshyn N.M., Klymenko V.I., Fitkovska I.P., Gubina N.V., Kalugina S.M., Krasnopolsky S.Z., 2026

ABSTRACT

Background. The study of structural and functional changes of the myocardium in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus makes it possible to identify early processes of cardiac remodeling, diastolic dysfunction, to assess the degree of coronary involvement.

Purpose – is to investigate the relationship between the state of systolic and diastolic myocardial functions and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic coronary syndrome with concomitant type 2 diabetes mellitus taking into account the degree of coronary artery involvement according to coronary angiography.

Materials and Methods. The object of the study was 95 patients with exertional angina who underwent coronary angiography.

The main group consisted of 60 individuals (63.2%) with exertional angina in combination with type 2 diabetes mellitus.

The comparison group included 35 patients with a verified analogous cardiological diagnosis without concomitant type 2 diabetes mellitus.

Results. In patients with exertional angina and type 2 diabetes mellitus, coronary angiography more frequently revealed multivessel coronary artery disease. These patients showed a significant increase in left atrial size, left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes. Left ventricular ejection fraction decreased with increasing severity of coronary artery involvement and was significantly lower in patients with type 2 diabetes mellitus.

In the examined patients with combined pathology, the ratio of transmitral flow velocities was significantly lower, especially in those with multivessel coronary artery disease, indicating pronounced myocardial relaxation impairment. In both patient groups, a reduction in global longitudinal myocardial strain was observed, particularly in individuals with multivessel coronary artery involvement against the background of concomitant pathology.

In patients with chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease, a significant increase in the level of N-terminal pro-B-type natriuretic was noted.

Conclusions. In patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus the progression of chronic heart failure increases with the rise in the number of affected coronary arteries. The changes manifest as dilation of the left ventricular cavity and its hypertrophy, diastolic dysfunction, a decrease in left ventricular ejection fraction and the index of global longitudinal myocardial strain of the left ventricle, an increase in the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

For citation:

Kupnovytska IH, Romanyshyn NM, Klymenko VI, Fitkovska IP, Gubina NV, Kalugina SM, Krasnopolsky SZ. Structural and functional changes in the myocardium in chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus depending on the number of affected coronary arteries. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026;34(1(58)):106-121. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-08>

ВСТУП

Поєднання хронічного коронарного синдрому (ХКС) з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу значно погіршує ішемічну хворобу серця, підвищує ризик

INTRODUCTION

The combination of chronic coronary syndrome (CCS) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) significantly aggravates the course of ischemic heart disease increases

розвитку ускладнень та смертність від серцево-судинних причин [1]. ЦД 2-го типу сприяє прискореному прогресуванню атеросклерозу, дифузному ураженню коронарних артерій (КА) з формуванням діабетичної кардіоміопатії [2].

Вивчення структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів із ХКС і ЦД 2-го типу має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє виявити ранні прояви ремоделювання серця і діастолічної дисфункції, оцінити ступінь коронарного ураження [3]. Вчасне виявлення таких змін, їх інтеграція в клінічну стратегію сприяє удосконаленню діагностичних методик, оптимізації лікування пацієнтів з ХКС і супутнім ЦД 2-го типу, попередженню серцево-судинних ускладнень. ЦД 2-го типу у пацієнтів із ХКС асоціюється з швидким виникненням діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ).

Хронічне зниження коронарного резерву і дисфункція ендотелію при ЦД 2-го типу погіршують перфузію міокарда, що призводить до порушення розслаблення кардіоміоцитів. Активація прозапальних факторів, накопичення кінцевих продуктів глікації прискорює розвиток фіброзу, що підвищує ригідність стінки ЛШ. Діабетична нейропатія призводить до дисбалансу симпатичної та парасимпатичної нервової системи, унаслідок чого погіршується фаза раннього діастолічного наповнення і вкорочується фаза діастолі [4, 5]. Із-за підвищення артеріальної жорсткості погіршується розслаблення ЛШ [6].

У хворих на ХКС в поєднанні з ЦД 2-го типу часто відбувається маскування клінічних проявів серцевої дисфункції. Тому важливим є раннє визначення лабораторного індикатора рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) – нейроендокринного біомаркера, підвищення вмісту якого в сироватці крові відображає ступінь структурного й функціонального ремоделювання міокарда і має суттєве діагностичне й прогностичне значення при ХКС та ЦД 2-го типу [7].

Зростання вмісту NT-proBNP зумовлене різними патогенетичними механізмами: перевантаженням об'ємом, ішемічним ушкодженням та зменшенням еластичності серцевого м'яза. Ці чинники спричиняють розтягнення стінок шлуночків і стимулюють секрецію натрійуретичних пептидів кардіоміоцитами. NT-proBNP виступає біомаркером стресу міокарда і дозволяє виявити ранні зміни серцевої функції ще до появи клінічних ознак серцевої недостатності [8, 9]. Початкові гемодинамічні зміни, зокрема об'ємне перевантаження серця, ішемічне ураження міокарда та зменшення його еластичності, спричиняють підвищення напруження стінок шлуночків. У відповідь на ці механічні стимули кардіоміоцити починають активне вивільнення NT-proBNP [10].

NT-proBNP відіграє важливу роль у підтриманні серцево-судинного гомеостазу, регулює судинний тонус, сприяє натрійурезу та впливає на активність ренін-ангіотензин-альдостеронової й симпатико-адреналової систем [11]. Окрім цього, пептид чинить вплив на клітинний метаболізм, беручи участь у контролі процесів росту, проліферації та апоптозу кардіоміоцитів [18].

Прогресування ремоделювання міокарда, фіброзні зміни і порушення діастолічного розслаблення

the risk of complications and cardiovascular mortality [1]. Type 2 diabetes mellitus promotes accelerated progression of atherosclerosis diffuse involvement of the coronary arteries (CA) with the development of diabetic cardiomyopathy [2].

The study of structural and functional myocardial changes in patients with chronic coronary syndrome (CCS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) is of important clinical significance as it allows identification of early manifestations of cardiac remodeling and diastolic dysfunction assessment of the degree of coronary involvement [3]. Timely detection of such changes their integration into the clinical strategy contributes to improvement of diagnostic methods optimization of treatment in patients with CCS and concomitant T2DM prevention of cardiovascular complications. Type 2 diabetes mellitus in patients with CCS is associated with rapid development of left ventricular (LV) diastolic dysfunction.

Chronic reduction of coronary reserve and endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus impair myocardial perfusion which leads to impaired relaxation of cardiomyocytes. Activation of proinflammatory factors accumulation of advanced glycation end products accelerates the development of fibrosis which increases left ventricular wall stiffness. Diabetic neuropathy leads to imbalance of the sympathetic and parasympathetic nervous systems as a result of which the early diastolic filling phase deteriorates and the duration of diastole shortens [4, 5]. Due to increased arterial stiffness left ventricular relaxation worsens [6].

In patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus masking of clinical manifestations of cardiac dysfunction frequently occurs. Therefore early determination of the laboratory indicator of the level of the N terminal fragment of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) a neuroendocrine biomarker an increase in the serum concentration of which reflects the degree of structural and functional myocardial remodeling and has significant diagnostic and prognostic value in chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus [7].

The increase in NT-proBNP levels is caused by various pathogenetic mechanisms: volume overload, ischemic injury, and decreased myocardial elasticity. These factors lead to ventricular wall stretching and stimulate natriuretic peptide secretion by cardiomyocytes. NT-proBNP serves as a biomarker of myocardial stress and allows detection of early changes in cardiac function before the appearance of clinical signs of heart failure [8, 9]. Initial hemodynamic changes, namely cardiac volume overload, myocardial ischemic injury, and reduced myocardial elasticity, cause increased ventricular wall stress. In response to these mechanical stimuli, cardiomyocytes actively release NT-proBNP [10].

NT-proBNP plays an important role in maintaining cardiovascular homeostasis, regulating vascular tone, promoting natriuresis, and affecting the activity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympatho-adrenal systems [11]. In addition, the peptide influences cellular metabolism, participating in the regulation of cardiomyocyte growth, proliferation, and apoptosis [18].

Progression of myocardial remodeling, fibrotic changes, and impaired ventricular diastolic relaxation is accompanied by a further increase in NT-proBNP

шлуночків супроводжуються подальшим зростанням вмісту NT-proBNP, що розглядається як потенційний ранній лабораторний біомаркер діастолічної дисфункції у пацієнтів з ХКС та ЦД 2-го типу [12].

Разом із тим, інтерпретація NT-proBNP у пацієнтів із хронічною гіперглікемією залишається дискусійною. За даними деяких авторів, високий рівень глюкози може пригнічувати синтез або вивільнення пептиду, що призводить до відносного зменшення його вмісту у сироватці крові [13]. Це обґрунтовує необхідність подальших досліджень NT-proBNP як можливого раннього предиктора діастолічної дисфункції в осіб із поєднаними кардіометаболічними порушеннями.

Мета роботи – вивчення взаємозв'язку між станом систолічної й діастолічної функцій міокарда, показниками гемодинаміки і рівнем NT-proBNP у хворих на ХКС з супутнім ЦД 2-го типу з урахуванням ступеня ураження КА за даними коронароангіографії (КАГ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження здійснювали на базі Комунального некомерційного підприємства «Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр» Івано-Франківської обласної ради.

Критерії включення: у дослідження залучали пацієнтів із ХКС, стенокардією напруження III функціонального класу (ФК) за наявності підтвердженого ЦД 2-го типу та за умови проведеної КАГ [14].

Критерії виключення: не включали осіб із гострим коронарним синдромом протягом попередніх трьох місяців, фібриляцією передсердь, значущими вадами клапанного апарату серця, декомпенованою хронічною серцевою недостатністю, хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV ступеня, декомпенсацією ЦД 2-го типу, а також із наявною онкологічною патологією.

Об'єктом дослідження обрано 95 хворих на ХКС: стенокардія напруження III ФК. Хронічна серцева недостатність (ХСН), стадія C, зі збереженою або помірно зниженою ФВ ЛШ, NYHA II–III, з котрих 60 пацієнтів мали супутній компенсований ЦД 2-го типу.

Ступінь вираженості стенокардії визначали за результатами велоергометричного тестування, проведеного за східцеподібною методикою О.Й. Жарінова [15]. За наявності інформованої згоди пацієнтів та відсутності протипоказань усім обстеженим виконували КАГ відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів – «2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes» та «2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes» [16, 17, 18].

Для проведення дослідження використовували інтервенційну ангіографічну систему Infinix-sCore+ INFX-8000V (InfinixVF-i/SP)/G3, Toshiba (Японія). Судинний доступ здійснювали через а. radialis, застосовуючи контрастні препарати Ultravist 370 мг/мл, Omnipaque 350 мг/мл або Visipaque 320 мг/мл. Усі пацієнти надалі були направлені на ендоваскулярну або хірургічну реваскуляризацію міокарда.

levels, which is considered a potential early laboratory biomarker of diastolic dysfunction in patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus [12].

At the same time, the interpretation of NT-proBNP in patients with chronic hyperglycemia remains controversial. According to some authors, high glucose levels may suppress peptide synthesis or release, leading to a relative decrease in its serum concentration [13]. This underscores the need for further studies on NT-proBNP as a potential early predictor of diastolic dysfunction in individuals with combined cardiometabolic disorders.

Objective – of the study is to investigate the relationship between systolic and diastolic myocardial function hemodynamic parameters and NT-proBNP levels in patients with chronic coronary syndrome and concomitant type 2 diabetes mellitus, taking into account the degree of coronary artery involvement according to coronary angiography (CAG) data.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study was conducted at the Communal Non-Profit Enterprise «Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiological Center» of the Ivano-Frankivsk Regional Council.

Inclusion criteria: the study included patients with chronic coronary syndrome, exertional angina of functional class III (FC) with confirmed type 2 diabetes mellitus, and who had undergone coronary angiography (CAG) [14].

Exclusion criteria: individuals with acute coronary syndrome within the previous three months, atrial fibrillation, significant valvular heart disease, decompensated chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease of stages III–IV, decompensated type 2 diabetes mellitus, as well as those with existing oncological pathology, were excluded.

The study population consisted of 95 patients with chronic coronary syndrome: exertional angina of functional class III. Chronic heart failure (CHF), stage C, with preserved or moderately reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), NYHA II–III, of whom 60 patients had concomitant compensated type 2 diabetes mellitus.

The severity of angina was assessed using the results of bicycle ergometer testing performed according to the stepwise methodology of O.Y. Zharinov [15]. With informed patient consent and in the absence of contraindications, all participants underwent coronary angiography (CAG) in accordance with the recommendations of the European Society of Cardiology – «2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes» and «2024 ESC Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes» [16, 17, 18].

For the study, the interventional angiographic system Infinix-sCore+ INFX-8000V (InfinixVF-i/SP)/G3, Toshiba (Japan) was used. Vascular access was obtained via the radial artery (a. radialis) using contrast agents Ultravist 370 mg/ml, Omnipaque 350 mg/ml, or Visipaque 320 mg/ml. All patients were subsequently referred for endovascular or surgical myocardial revascularization.

In accordance with the study aim and objectives, all patients were randomized into two groups.

Відповідно до мети дослідження та поставлених завдань, усіх пацієнтів було рандомізовано на дві групи.

Основну групу (ОГ) становили 60 осіб (63,2%) із ХКС, що поєднувався з ЦД 2-го типу. Згідно з даними КАГ, ураження однієї вінцевої артерії виявлено у 15 (25%) пацієнтів, мультисудинне ураження – у 45 (75%) випадках.

До групи порівняння (ГП) увійшли 35 пацієнтів із верифікованим ХКС без супутнього ЦД 2-го типу. Серед них односудинне ураження за даними КАГ спостерігалось у 20 (57,1%) осіб, а багатосудинне – у 15 (42,9%).

У структурі ОГ переважали жінки – 43 (71,7%), тоді як у групі порівняння чоловіки – 19 (54,3%). Середній вік пацієнтів становив $60,12 \pm 2,59$ р. в ОГ і $64,03 \pm 1,12$ р. у ГП. Отримані дані узгоджуються з епідеміологічними спостереженнями, згідно з якими у жінок ЦД 2-го типу частіше асоціюється з розвитком ХКС і мультисудинним ураженням коронарного русла, ніж у чоловіків [19]. У жінок із ЦД 2-го типу виявляють вищу поширеність мікросудинної форми ішемії й дифузного ураження КА, що також відображено у нашій вибірці, де мультисудинне ураження спостерігалось у 75 % пацієнтів ОГ порівняно з 42,9 % у групі порівняння [20]. З іншого боку, у групі пацієнтів із ХКС без діабету частіше переважали чоловіки (54,3 %), що відповідає відомим епідеміологічним закономірностям більш раннього та частішого розвитку коронарного атеросклерозу в осіб чоловічої статі [21].

Згідно з анамнестичними даними та медичною документацією, середня тривалість ЦД 2-го типу у пацієнтів ОГ становила $14,90 \pm 1,16$ р., тоді як тривалість перебігу ХКС на момент госпіталізації – лише $9,03 \pm 1,99$ р. Усі хворі цієї групи перебували під диспансерним наглядом з моменту встановлення діагнозу й отримували гіпоглікемічну терапію відповідно до рекомендацій ендокринолога. Отримані дані підтвердили, що ЦД 2-го типу є статистично значущим фактором ризику прогресування ХКС ($p < 0,05$). Середня тривалість ХКС у пацієнтів ГП становила $21,06 \pm 1,64$ р. Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб (5 чоловіків і 10 жінок) віком $59,73 \pm 2,46$ р.

Діагностику та лікування вели згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця» від 23.12.2021 № 2857 [22], настанов European Society of Cardiology (ESC) «2024 Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes» [23], ESC «2019 Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes» [23] та «2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure» [24]. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет 2-го типу у дорослих» (наказ МОЗ України № 1300 від 24.07.2024) [14].

Пацієнти отримували стандартну терапію ХКС (селективні β -адреноблокатори, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину II, антитромбоцитарні препарати, ліпідзнижувальні засоби та короткодійні нітрати). Контроль глікемії здійснювали

The main group (MG) included 60 individuals (63.2%) with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus. According to CAG data, single-vessel coronary artery involvement was observed in 15 patients (25%), while multivessel disease was present in 45 cases (75%).

The comparison group (CG) included 35 patients with confirmed chronic coronary syndrome without concomitant type 2 diabetes mellitus. Among them, single-vessel disease was observed in 20 individuals (57.1%), and multivessel disease in 15 (42.9%) according to CAG data.

In the main group, women predominated – 43 individuals (71.7%), whereas in the comparison group men predominated – 19 (54.3%). The mean age of patients was 60.12 ± 2.59 years in the main group and 64.03 ± 1.12 years in the comparison group. These data are consistent with epidemiological observations indicating that in women, type 2 diabetes mellitus is more frequently associated with the development of chronic coronary syndrome and multivessel coronary artery disease than in men [19]. Women with type 2 diabetes mellitus exhibit a higher prevalence of microvascular ischemia and diffuse coronary artery involvement, which is also reflected in our sample, where multivessel disease was observed in 75% of patients in the main group compared with 42.9% in the comparison group [20]. Conversely, in the group of patients with chronic coronary syndrome without diabetes, men predominated (54.3%), which corresponds to known epidemiological patterns of earlier and more frequent development of coronary atherosclerosis in males [21].

According to anamnesis and medical records, the mean duration of type 2 diabetes mellitus in patients of the main group was 14.90 ± 1.16 years, whereas the duration of chronic coronary syndrome at the time of hospitalization was only 9.03 ± 1.99 years. All patients in this group had been under outpatient follow-up since the diagnosis and received hypoglycemic therapy according to the endocrinologist's recommendations. These data confirmed that type 2 diabetes mellitus is a statistically significant risk factor for the progression of chronic coronary syndrome ($p < 0.05$). The mean duration of chronic coronary syndrome in patients of the comparison group was 21.06 ± 1.64 years. The control group included 15 practically healthy individuals (5 men and 10 women) aged 59.73 ± 2.46 years.

Diagnosis and treatment were carried out in accordance with the Unified Clinical Protocol for the Provision of Primary, Secondary (Specialized), and Tertiary (Highly Specialized) Medical Care «Stable Ischemic Heart Disease» dated 23.12.2021 No. 2857 [22], the European Society of Cardiology (ESC) «2024 Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes» [23], ESC «2019 Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes» [23], and the «2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure» [24]. The diagnosis of type 2 diabetes mellitus was established according to the Unified Clinical Protocol «Type 2 Diabetes Mellitus in Adults» (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1300 dated 24.07.2024) [14].

Patients received standard therapy for chronic coronary syndrome (selective β -blockers, ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers, antiplatelet agents, lipid-lowering drugs, and short-acting nitrates). Glycemic control was achieved using metformin (1000–2000 mg/day)

за допомогою метформіну (1000-2000 мг/добу), інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іІЗКТГ2) – емплагліфлозину або дапагліфлозину, 10 мг/добу. Перевагу надавали комбінації бігуанідів з іІЗКТГ2.

Рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну у сироватці крові визначали із застосуванням сертифікованих реактивів українських виробників (ТОВ «Лаб-Універсум», ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика»).

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті «Philips HD11 XE» (Німеччина) з використанням 2,5 МГц датчика у режимах М та В. Оцінювали кінцево-діастолічні та кінцево-систолічні розміри й об'єми ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки, масу міокарда, ФВ за методом Сімпсона й діастолічну функцію (індекс Е/А). Показник глобальної подовжньої деформації визначали за методикою спекл-трекінг, що є чутливим маркером субклінічної ішемії, мікроциркуляторної дисфункції.

Рівень NT-pro-BNP у сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом на аналізаторі «Immolute 2000» (Siemens, США) із використанням реактивів «BIOMEDICA MEDIZIN PRODUKTE» (Австрія) відповідно до методики виробника.

Достовірність отриманих даних оцінювали варіаційно-статистичним методом із використанням програм «Statistica 8.0» та «Microsoft Excel». Параметричні змінні наведені як $M \pm m$.

and a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor (SGLT2i) – empagliflozin or dapagliflozin, 10 mg/day. Preference was given to the combination of biguanides with SGLT2 inhibitors.

Blood serum glucose and glycated hemoglobin levels were determined using certified reagents from Ukrainian manufacturers (LLC «Lab-Universum», LLC R&D «Felisit-Diagnostics»).

Echocardiographic examination was performed using the «Philips HD11 XE» system (Germany) with a 2.5 MHz transducer in M- and B-modes. End-diastolic and end-systolic left ventricular dimensions and volumes, interventricular septal and posterior wall thickness, myocardial mass, left ventricular ejection fraction by the Simpson method, and diastolic function (E/A ratio) were assessed. Global longitudinal strain was determined using the speckle-tracking technique, which is a sensitive marker of subclinical ischemia and microvascular dysfunction.

Serum NT-proBNP levels were measured by immunochemiluminescent assay using the «Immolute 2000» analyzer (Siemens, USA) with reagents from «BIOMEDICA MEDIZIN PRODUKTE» (Austria) according to the manufacturer's protocol.

The reliability of the obtained data was assessed using the variance-statistical method with the software «Statistica 8.0» and «Microsoft Excel». Parametric variables are presented as $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Згідно з даними КАГ, у 79 пацієнтів (83,2%) існує правий тип кровопостачання міокарда, у 15 (15,7%) – лівий та в 1 (1,1%) – невизначений.

У пацієнтів ОГ односудинне ураження КА виявили в 15 (25,0%) хворих, багатосудинне ураження КА – у 45 (75,0%) пацієнтів, причому дві судини були уражені у 21 (35,0%), а три – у 24 (40,0%) хворих (рис. 1).

RESULTS

According to CAG data, 79 patients (83.2%) had a right-dominant coronary blood supply, 15 (15.7%) had a left-dominant pattern, and 1 (1.1%) had an indeterminate type.

In the main group, single-vessel coronary artery disease was detected in 15 patients (25.0%), while multivessel disease was present in 45 patients (75.0%), with two vessels affected in 21 cases (35.0%) and three vessels in 24 cases (40.0%) (Fig. 1).

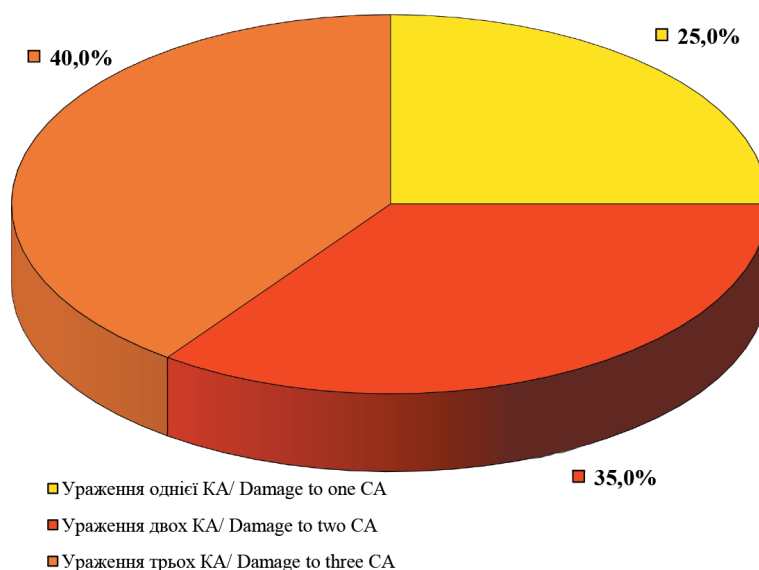


Рис. 1. Частота одно- та багатосудинного ураження КА у пацієнтів з ХКС та супутнім ЦД

Fig. 1. Frequency of single- and multivessel CA lesions in patients with chronic coronary syndrome and concomitant diabetes mellitus

Навпаки, у хворих ГП було більше односудинних уражень вінцевих судин, а саме – 20 (57,1%) випадків, а багатосудинних – у 15 (42,9%) пацієнтів, причому дві судини уражалися у 11 (31,5%), а три – у 4 (11,4%) хворих (рис. 2).

Conversely, in the comparison group, single-vessel coronary artery disease was more frequent, observed in 20 cases (57.1%), while multivessel disease was present in 15 patients (42.9%), with two vessels affected in 11 cases (31.5%) and three vessels in 4 cases (11.4%) (Fig. 2).

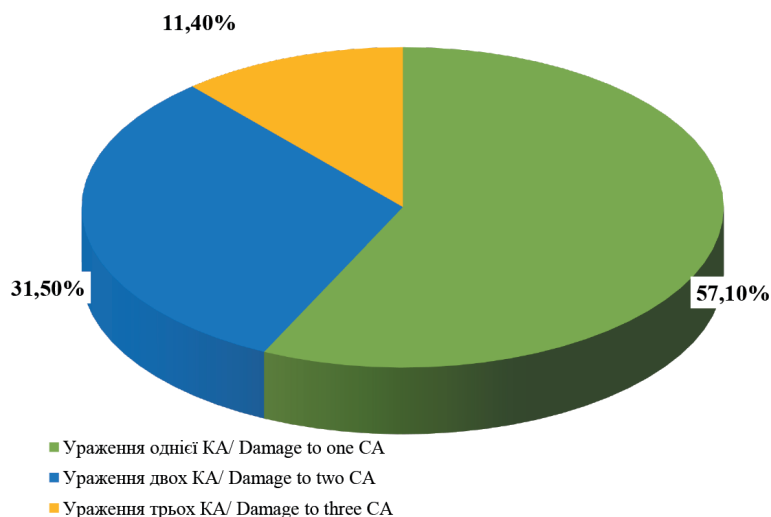


Рис. 2. Частота одно- та декількасудинного ураження КА у пацієнтів з ХКС
Fig. 2. Frequency of single- and multivessel CA lesions in patients with chronic coronary syndrome

У дослідженні було проаналізовано показники структурно-функціонального стану ЛШ серця (табл. 1) пацієнтів з ХКС з/без ЦД 2-го типу з різним ступенем ураження КА у порівнянні зі здоровими особами. У хворих обох груп спостерігалось статистично значуще збільшення розмірів ЛП порівняно зі здоровими ($p < 0,05$). У пацієнтів із супутнім ЦД та ураженням вінцевих судин ЛП було більшим від здорових на 10,1% та 16,5%, відповідно, в залежності від того, одна судина уражена чи кілька ($p < 0,05$). Аналогічна картина спостерігалась і в пацієнтів ГП, а саме – на 7,27% та 9,2%, відповідно ($p < 0,05$).

У пацієнтів із ХКС в поєднанні з ЦД 2-го типу та багатосудинним коронарним ураженням КДР був достовірно вищим порівняно з усіма іншими групами, включаючи здорових ($p < 0,05$), що свідчить про дилатацію ЛШ при прогресуванні ішемії у таких хворих. Аналогічно, у пацієнтів з ЦД 2-го типу КСР ЛШ був достовірно вищим порівняно з хворими на ХКС без ЦД ($p < 0,05$).

Показник КДО ЛШ збільшувався у міру зростання чисельності уражених вінцевих судин. Максимальні значення даного показника спостерігалися в осіб ОГ з кількасудинним коронарним ураженням ($p < 0,05$). Величина КСО також зростала при багатосудинному вінцевому ураженні та наявній хронічній гіперглікемії. У хворих ОГ показник КСО склав $94,80 \pm 2,30$ мл, що суттєво перевищувало показники інших груп ($p < 0,05$).

Величина ФВ ЛШ знижувалася з наростанням ступеня ураження КА та була достовірно нижчою у хворих на ЦД 2-го типу, що становило $44,21 \pm 0,61\%$ ($p < 0,05$). У групі з односудинним ураженням зниження рівня ФВ спостерігали меншою мірою.

The study analyzed the structural and functional parameters of the left ventricle (LV) (Table 1) in patients with chronic coronary syndrome with or without type 2 diabetes mellitus, with varying degrees of coronary artery involvement, compared to healthy individuals. In patients from both groups, a statistically significant increase in left atrial (LA) size was observed compared to healthy subjects ($p < 0.05$). In patients with concomitant diabetes and coronary artery involvement, the LA was larger than in healthy individuals by 10.1% and 16.5%, respectively, depending on whether a single vessel or multiple vessels were affected ($p < 0.05$). A similar pattern was observed in the comparison group, with increases of 7.27% and 9.2%, respectively ($p < 0.05$).

In patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease, the end-diastolic volume (EDV) was significantly higher compared to all other groups, including healthy individuals ($p < 0.05$), indicating left ventricular dilation with progression of ischemia in these patients. Similarly, in patients with type 2 diabetes mellitus, left ventricular EDV was significantly higher compared to patients with chronic coronary syndrome without diabetes ($p < 0.05$).

LV EDV increased with the number of affected coronary arteries. The highest values of this parameter were observed in main group patients with multivessel coronary artery disease ($p < 0.05$). LV EDV also increased in the presence of multivessel coronary involvement and chronic hyperglycemia. In patients of the main group, LV ESV was 94.80 ± 2.30 ml, which was significantly higher than in the other groups ($p < 0.05$).

Left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased with increasing severity of coronary artery involvement and was significantly lower in patients with type 2 diabetes mellitus, amounting to $44.21 \pm 0.61\%$ ($p < 0.05$). In the group with single-vessel disease, the reduction in LVEF was less pronounced.

Таблиця 1. Показники ЕхоКГ у хворих на ХКС, поєднану з ЦД 2-го типу, залежно від кількості уражених КА, (М±м)
Table 1. Echocardiographic parameters in patients with CHCS combined with type 2 DM, depending on the number of affected coronary arteries, (M±m)

Показники Indicators	Здорові, n = 15 Healthy	ОГ / MG		ГП / CG	
		Ураження 1 КА, n = 15 Lesion of 1 coronary artery, n = 15	Ураження 2 і більше КА, n = 45 Lesion of 2 or more coronary arteries, n = 45	Ураження 1 КА, n = 20 Lesion of 1 coronary artery, n = 20	Ураження 2 і більше КА, n = 15 Lesion of 2 or more coronary arteries, n = 45
1	2	3	4	5	6
ЛП, см / LA, sm p	3,57±0,07	3,97±0,07 p ₂₋₃ <0,05	4,23±0,07 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	3,85±0,05 p ₂₋₅ <0,05	3,93±0,06 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
КДР ЛШ, см / EDD LV, sm p	4,81±0,07	5,77±0,06 p ₂₋₃ <0,05	6,01±0,06 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	5,61±0,08 p ₂₋₅ <0,05	5,71±0,07 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
КСР ЛШ, см / ESD LV, sm p	3,36±0,09	3,97±0,09 p ₂₋₃ <0,05	4,42±0,08 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	3,71±0,07 p ₂₋₅ <0,05	3,90±0,08 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
КДО ЛШ, мл / EDV LV, sm p	130,13±3,85	166,27±4,70 p ₂₋₃ <0,05	187,01±5,33 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	157,96±2,13 p ₂₋₅ <0,05	161,21±3,43 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
КСО ЛШ, мл / ECV LV, sm p	47,07±1,83	75,93±2,16 p ₂₋₃ <0,05	94,80±2,30 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	59,47±2,79 p ₂₋₅ <0,05	68,63±2,94 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
ФВ ЛШ, % / EF LV, % p	57,07±0,80	46,27±0,88 p ₂₋₃ <0,05	44,21±0,61 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	50,85±0,93 p ₂₋₅ <0,05	48,47±0,83 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
Товщина МШП (д), мм IVS (d), mm p	9,07±0,46	12,80±0,41 p ₂₋₃ <0,05	15,58±0,81 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	11,10±0,31 p ₂₋₅ <0,05	12,73±0,46 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
Товщина ЗС ЛШ (д), мм PW LV (d), mm p	8,40 ± 0,74	12,27± 0,46 p ₂₋₃ <0,05	14,69 ± 0,67 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	10,80±0,61 p ₂₋₅ <0,05	12,20±0,56 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
Маса міокарда ЛШ, г/м² LVM, g/m² p	87,73±6,99	130,67±5,42 p ₂₋₃ <0,05	145,56±7,92 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	107,15±8,36 p ₂₋₅ <0,05	128,87±6,51 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
Е/А	1,34 ± 0,05	0,80±0,07 p ₂₋₃ <0,05	0,65± 0,05 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	1,0 ± 0,05 p ₂₋₅ <0,05	0,85±0,08 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05

Примітка / Note:

n – абсолютна кількість хворих.
n – absolute number of patients.

Таблиця 2. Рівні GLS та NT-proBNP у хворих на ХКС, поєднану з ЦД 2-го типу, залежно від кількості уражених КА, (М±м)
Table 2. GLS and NT-proBNP levels in patients with CHCS combined with type 2 DM depending on the number of coronary arteries, (M±m)

Показники Parameter	Здорові, n = 15 Healthy, n = 15	ОГ / MG		ГП / CG	
		Ураження 1 КА, n = 15 Lesion in 1 CA, n = 15	Ураження 2 і більше КА, n = 45 Lesion in 2 CA, n = 45	Ураження 1 КА, n = 20 Lesion in 1 CA, n = 20	Ураження 2 і більше КА, n = 15 Lesion in 2 CA, n = 15
1	2	3	4	5	6
GLS, %	-20,47±0,52	-15,80±0,77 p ₂₋₃ <0,05	-13,73±0,78 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	-17,25±0,55 p ₂₋₅ <0,05	-16,07±0,59 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05
NT-proBNP, пг/м NTproBNP pg/ml p	91,27±4,95	525,67±10,33 p ₂₋₃ <0,05	713,67±10,84 p ₂₋₄ <0,05 p ₃₋₄ <0,05	387,50±12,19 p ₂₋₅ <0,05	454,00±9,67 p ₂₋₆ <0,05 p ₅₋₆ <0,05

Аналіз показників співвідношення швидкостей трансмітрального потоку (E/A) засвідчив наявність чітких змін діастолічної функції ЛШ у пацієнтів обстежених груп. У здорових осіб середнє значення E/A становило $1,34 \pm 0,05$, що відповідає нормальному діастолічному наповненню. У пацієнтів із поєднанням ХКС та ЦД 2 типу й ураженням однієї вінцевої артерії значення E/A знизилось до $0,80 \pm 0,07$, а при множинному ураженні – до $0,65 \pm 0,05$, що вказує про виражене уповільнення релаксації міокарда. У хворих на ХКС без ЦД ураження однієї КА рівень E/A становив $1,0 \pm 0,05$, а при множинному – $0,85 \pm 0,08$, що характеризує початкову діастолічну дисфункцію I ступеня. Виразеніший прояв діастолічної дисфункції спостерігали у хворих на ХКС із коморбідним перебігом, де величина E/A становила $0,65 \pm 0,05$.

У рамках дослідження було проаналізовано показники глобальної поздовжньої деформації міокарда ЛШ (GLS) та рівень NT-proBNP у пацієнтів із різним ступенем ураження коронарного русла (табл. 2).

У здорових осіб значення GLS становило $20,47 \pm 0,52\%$, що відповідає нормальній систолічній функції ЛШ. У пацієнтів з ураженням однієї КА GLS був значно нижчий, особливо у хворих ОГ, і становив $(-15,80 \pm 0,77, p < 0,05)$.

Найгірші показники GLS зафіксовано у пацієнтів з багатосудинним ураженням КА на тлі ЦД ($-13,73 \pm 0,78\%$), що достовірно нижче, ніж в осіб з односудинним коронарним атеросклеротичним ураженням ($p < 0,05$). Це вказує на те, що зі збільшенням кількості уражених вінцевих судин суттєво знижується глобальна скоротлива функція міокарда ЛШ.

У контрольній групі кількість NT-proBNP становила $91,27 \pm 4,95$ пг/мл, що є фізіологічною нормою. У пацієнтів з ХКС відзначено достовірне підвищення рівня біомаркера. У групі з ураженням однієї КА рівень його в сироватці крові склав $525,67 \pm 10,33$ пг/мл, а з кількасудинним коронарним ураженням – $713,67 \pm 10,84$ пг/мл, що було статистично значно вищим, ніж у всіх інших групах ($p < 0,05$).

У пацієнтів ГП з одно- та кількасудинним вінцевим ураженням кількість NT-proBNP була меншою, ніж в ОГ, але все-таки перевищувала норму, досягаючи $387,50 \pm 12,19$ пг/мл та $454,00 \pm 9,67$ пг/мл, відповідно ($p < 0,05$).

У пацієнтів ОГ (рис. 3) встановлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та показником GLS. Зі збільшенням концентрації NT-proBNP відзначалося зменшення абсолютних значень GLS (GLS ставав менш від'ємним), що відображає погіршення систолічної функції міокарда на субклінічному рівні. Отримані результати підтверджують високу чутливість показника GLS як маркера ранніх структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів з ХКС у поєднанні з ЦД 2-го типу.

У пацієнтів ГП (рис. 4) також встановлено статистично значущий **негативний кореляційний зв'язок** між рівнем NT-proBNP та показником GLS. Зі зростанням вмісту NT-proBNP GLS ставав менш від'ємним, що свідчить про погіршення систолічної функції ЛШ. Водночас діапазон змін GLS та рівнів NT-proBNP у пацієнтів ГП був вужчим порівняно з ОГ, що відображає

Analysis of the ratio of transmitral flow velocities (E/A) demonstrated the presence of clear changes in left ventricular diastolic function in patients of the examined groups. In healthy individuals, the mean E/A value was 1.34 ± 0.05 , which corresponds to normal diastolic filling. In patients with a combination of chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus and involvement of one coronary artery, the E/A value decreased to 0.80 ± 0.07 , and in multivessel involvement to 0.65 ± 0.05 , indicating pronounced slowing of myocardial relaxation. In patients with chronic coronary syndrome without diabetes mellitus, with involvement of one coronary artery, the E/A level was 1.0 ± 0.05 , and in multivessel involvement 0.85 ± 0.08 , which characterizes initial diastolic dysfunction of grade I.

A more pronounced manifestation of diastolic dysfunction was observed in patients with chronic coronary syndrome with a comorbid course where the E/A value was 0.65 ± 0.05 .

In the control group, NT-proBNP levels were 91.27 ± 4.95 pg/ml, which corresponds to the physiological norm. In patients with chronic coronary syndrome, a significant increase in the biomarker level was observed. In the group with single-vessel coronary artery disease, serum NT-proBNP was 525.67 ± 10.33 pg/ml, while in patients with multivessel coronary involvement it reached 713.67 ± 10.84 pg/ml, which was statistically significantly higher than in all other groups ($p < 0.05$).

In comparison group patients with single- and multivessel coronary artery disease, NT-proBNP levels were lower than in the main group but still exceeded the normal range, reaching 387.50 ± 12.19 pg/ml and 454.00 ± 9.67 pg/ml, respectively ($p < 0.05$).

In main group patients (Fig. 3), a statistically significant negative correlation was found between NT-proBNP levels and GLS. As NT-proBNP concentration increased, absolute GLS values decreased (GLS became less negative), reflecting deterioration of myocardial systolic function at the subclinical level. These results confirm the high sensitivity of GLS as a marker of early structural and functional myocardial changes in patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus.

In comparison group patients (Fig. 4), a statistically significant **negative correlation** was also observed between NT-proBNP levels and GLS. As NT-proBNP increased, GLS became less negative, indicating deterioration of left ventricular systolic function. At the same time, the range of GLS and NT-proBNP values in the comparison group was narrower than in the main group, reflecting less pronounced subclinical structural and functional myocardial changes in the absence of type 2 diabetes mellitus.

In main group patients, a very strong negative correlation was observed between GLS and NT-proBNP levels ($r = -0.998$; $p < 0.05$), indicating a close relationship between subclinical impairment of myocardial systolic function and neurohormonal activity. A strong negative correlation was also found in the comparison group ($r = -0.996$; $p < 0.05$). At the same time, the correlation strength in the main group was slightly higher, reflecting

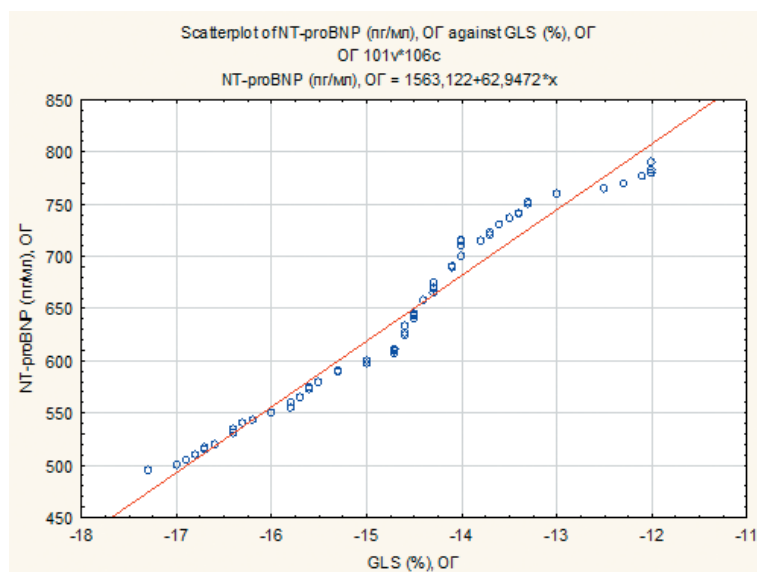


Рис. 3. Взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP та показником GLS у пацієнтів ОГ
Fig. 3. Relationship between NT-proBNP level and GLS score in OG patients

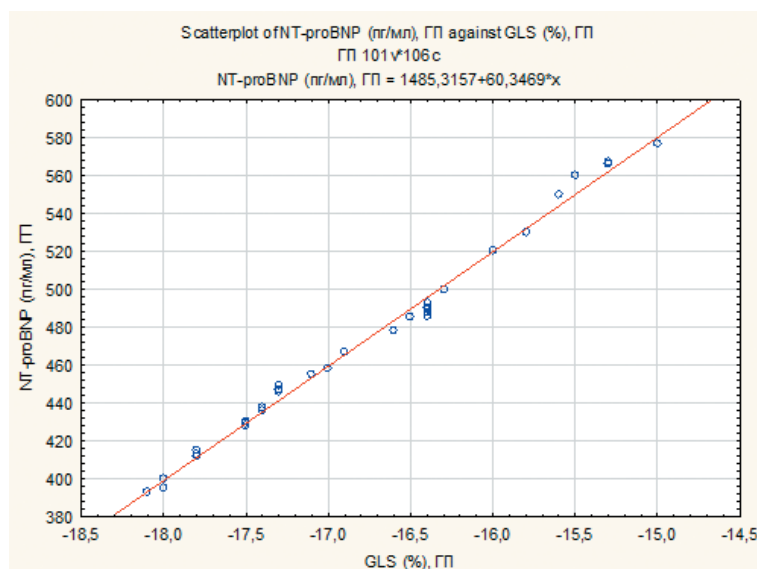


Рис. 4. Взаємозв'язок між рівнем NT-proBNP та показником GLS у пацієнтів ГП
Fig. 4. Relationship between NT-proBNP level and GLS score in CG patients

менш виражені субклінічні структурно-функціональні зміни міокарда за відсутності ЦД 2-го типу.

У пацієнтів ОГ виявлено дуже сильну негативну кореляцію між показником GLS та рівнем NT-proBNP ($r = -0,998$; $p < 0,05$), що свідчить про тісний взаємозв'язок між субклінічним порушенням систолічної функції міокарда та нейрогуморальною активністю. У групі порівняння також встановлено сильну негативну кореляцію ($r = -0,996$; $p < 0,05$). Водночас у пацієнтів ОГ сила кореляції була трохи вищою, що відображає виражені структурно-функціональні зміни міокарда за наявності ЦД 2-го типу.

more pronounced structural and functional myocardial changes in the presence of type 2 diabetes mellitus.

ОБГОВОРЕННЯ

Наші дані узгоджуються з результатами досліджень, які показують, що серед пацієнтів з ХКС

DISCUSSION

Our data are consistent with the results of studies, which show that among patients with chronic coronary

в поєднанні з ЦД 2-го типу при проведенні КАГ частіше діагностується багатосудинне ураження КА (73 % проти 50 % у пацієнтів без ЦД) [25].

Аналіз ехокардіографічних показників продемонстрував відмінності морфометрії лівого шлуночка між хворими основної групи і ГП. У пацієнтів з ХКС у поєднанні з ЦД та ураженням однієї КА зафіксовано достовірне збільшення товщини стінок і маси міокарда ($p < 0,05$). При множинному коронарному ураженні на фоні ЦД зміни були найвиразнішими ($p < 0,05$). Пацієнти з ХКС без ЦД мали менші зміни параметрів ЕхоКС, але також статистично значущі залежно від кількості уражених артерій. Розміри та товщину міокарда лівого шлуночка оцінювали в діастолі, оскільки саме в цей період стінки серця розслаблені, не скорочуються і відображають структурну (анатомічну) товщину міокарда. Це дає можливість об'єктивно оцінити ступінь гіпертрофії без впливу скоротливої активності. Отже, присутність ЦД та розповсюдженість коронарного атеросклерозу пов'язані з посиленням ремоделювання міокарда, що вірогідно зумовлено сумарним впливом ішемії та метаболічних порушень.

Поєднання ХКС та ЦД 2-го типу характеризується значущим ремоделюванням міокарда та виразнішою діастолічною дисфункцією порівняно з пацієнтами без діабету [26]. Із збільшенням кількості уражених КА, особливо у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, відзначали прогресуюче погіршення систолічної та діастолічної функцій ЛШ, зростання його об'ємів, маси міокарда та зниження фракції викиду. Ці зміни вказують на структурно-функціональне ремоделювання міокарда у пацієнтів із тяжким ступенем ішемії.

Показники GLS та NT-proBNP демонструють тісний зв'язок зі ступенем ураження КА. Зниження GLS та підвищення NT-proBNP достовірно корелюють з кількістю уражених судин, що вказує на поглиблення систолічної дисфункції ЛШ і прогресування СН. Отримані дані підтверджують доцільність використання цих параметрів для стратифікації ризику у пацієнтів з ХКС.

Отримані дані узгоджуються з літературними повідомленнями, що у пацієнтів із ХКС і супутнім ЦД 2-го типу більше виражена субклінічна дисфункція ЛШ та підвищене навантаження на міокард при багатосудинному ураженні [26, 27].

syndrome combined with type 2 diabetes mellitus, multivessel coronary artery disease is more frequently diagnosed during coronary angiography (73% versus 50% in patients without diabetes) [25].

Analysis of echocardiographic parameters demonstrated differences in left ventricular morphometry between patients in the main and comparison groups. In patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus and single-vessel coronary artery disease, a significant increase in wall thickness and myocardial mass was observed ($p < 0.05$). In the presence of multivessel coronary involvement against the background of diabetes, these changes were most pronounced ($p < 0.05$). Patients with chronic coronary syndrome without diabetes exhibited smaller but still statistically significant changes in echocardiographic parameters, depending on the number of affected arteries. Left ventricular dimensions and wall thickness were assessed during diastole, as this is the period when the heart walls are relaxed and not contracting, reflecting the structural (anatomical) thickness of the myocardium. This allows an objective evaluation of hypertrophy without the influence of contractile activity. Therefore, the presence of diabetes and the extent of coronary atherosclerosis are associated with enhanced myocardial remodeling, likely due to the combined effects of ischemia and metabolic disturbances.

The combination of chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus is characterized by significant myocardial remodeling and more pronounced diastolic dysfunction compared to patients without diabetes [26]. With an increasing number of affected coronary arteries, especially in patients with concomitant type 2 diabetes mellitus, progressive deterioration of left ventricular systolic and diastolic function was observed, along with increases in ventricular volumes, myocardial mass, and a reduction in ejection fraction. These changes indicate structural and functional myocardial remodeling in patients with more severe ischemia.

GLS and NT-proBNP values demonstrate a close relationship with the extent of coronary artery involvement. Decreased GLS and elevated NT-proBNP significantly correlate with the number of affected vessels, indicating worsening left ventricular systolic dysfunction and progression of heart failure. These findings support the utility of these parameters for risk stratification in patients with chronic coronary syndrome.

The obtained data are consistent with literature reports indicating that patients with chronic coronary syndrome and concomitant type 2 diabetes mellitus exhibit more pronounced subclinical left ventricular dysfunction and increased myocardial load in the presence of multivessel disease [26, 27].

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з хронічним коронарним синдромом в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, спостерігаються виражені структурно-функціональні зміни міокарда лівого шлуночка, інтенсивність яких нарастає зі збільшенням кількості уражених коронарних артерій ($p < 0,05$).

Найнесприятливіші зміни у пацієнтів з коморбідною патологією проявляються дилатацією порожнини

CONCLUSIONS

In patients with chronic coronary syndrome combined with type 2 diabetes mellitus, pronounced structural and functional changes of the left ventricular myocardium are observed, the severity of which increases with the number of affected coronary arteries ($p < 0.05$).

The most unfavorable changes in patients with comorbid pathology are manifested as left ventricular

лівого шлуночка та його гіпертрофією, діастолічною дисфункцією і деяким зниженням фракції викиду лівого шлуночка.

Суттєво нижчі показники глобальної поздовжньої деформації міокарда лівого шлуночка ($-13,73 \pm 0,78\%$) та виразні зміни біомаркера серцевої недостатності N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду ($387,50 \pm 12,19$ пг/мл) зафіксовано у пацієнтів з багатосудинним ураженням, що вказує на поглиблення систолічної дисфункції ЛШ і прогресування серцевої недостатності.

У пацієнтів з ХКС та цукровим діабетом 2-го типу виявлено виражену негативну кореляцію між показником GLS та рівнем NT-proBNP, що свідчить про тісний взаємозв'язок між субклінічним порушенням систолічної функції міокарда та нейрогуморальною активацією ($r = -0,998$; $p < 0,001$). У пацієнтів без цукрового діабету негативний зв'язок також був високим, проте менш значущим, що відображає менші структурно-функціональні зміни міокарда ($r = -0,996$; $p < 0,001$).

cavity dilation and hypertrophy, diastolic dysfunction, and a mild reduction in left ventricular ejection fraction.

Significantly lower values of left ventricular global longitudinal strain ($-13.73 \pm 0.78\%$) and pronounced changes in the heart failure biomarker N-terminal pro-brain natriuretic peptide (387.50 ± 12.19 pg/ml) were observed in patients with multivessel coronary artery disease, indicating worsening left ventricular systolic dysfunction and progression of heart failure.

In patients with chronic coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus, a pronounced negative correlation was observed between GLS and NT-proBNP levels, indicating a close relationship between subclinical impairment of myocardial systolic function and neurohormonal activation ($r = -0.998$; $p < 0.001$). In patients without diabetes, the negative correlation was also strong but less pronounced, reflecting milder structural and functional myocardial changes ($r = -0.996$; $p < 0.001$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018. Vol. 17, № 83. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
2. Ma C.X., Ma X.N., Guan C.H., Li Y.D., Mauricio D., Fu S.B. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular Diabetology*. 2022. Vol. 21, № 74. P. 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
3. Nikolajević Starčević J., Janić M., Šabović M. Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 20, № 5. P. 1197. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051197>
4. von Bibra H., St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. *Current Heart Failure Reports*. 2011. Vol. 8. P. 242–251. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-011-0070-8>
5. Eleftheriadou A., Spallone V., Tahrani A.A., Alam U. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: an update with a focus on management. *Diabetologia*. 2024. Vol. 67. P. 2611–2625. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06242-0>
6. Niewiara Ł., Kleczyński P., Guzik B., Szolc P., Baran J., Podolec J., et al. Impaired coronary flow reserve in patients with poor type 2 diabetes control: preliminary results from prospective microvascular dysfunction registry. *Cardiology Journal*. 2024. Vol. 31, № 2. P. 185–192. DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0100>
7. Malachias M.V.B., Wijkman M.O., Bertoluci M.C. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022. Vol. 14, № 64. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00837-6>
8. Wang L., Cong H.L., Zhang J.X., Hu Y.C., Li X.M., Zhang Y.Y., et al. Prognostic significance of preprocedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide assessment in diabetic patients with multivessel coronary disease undergoing revascularization. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 721260. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721260>
9. Ma R.C.W., Tam C.H.T., Hou Y., Lau E.S.H., Ozaki R., Lui J.N.M., et al. NT-proBNP improves prediction of cardiorenal complications in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Biobank. *Diabetologia*. 2024. Vol. 68. P. 342–356. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06299-x>
10. Castaño Rodríguez S., Coma-Canella I., López Salazar B., Barba Cosials J. Echocardiographic findings and NT-proBNP level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2024. Vol. 62, № 10. P. 1184–1188. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)73334-1](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)73334-1)
11. Wang L., Cong H.L., Zhang J.X., Hu Y.C., Li X.M., et al. Prognostic significance of NT-proBNP in diabetic patients with multivessel coronary artery disease undergoing revascularization. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 766595. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721260>
12. Gao X., Liu R., Wang P., Wang W., Zhao H.Q. Relationship between NT-proBNP levels and left ventricular ejection fraction in patients with unstable angina and diabetes mellitus and preserved LVEF.

REFERENCES

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovascular Diabetology*. 2018;17(83). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
2. Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. *Cardiovascular Diabetology*. 2022;21(74):1–15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01516-6>
3. Nikolajević Starčević J, Janić M, Šabović M. Molecular mechanisms responsible for diastolic dysfunction in diabetes mellitus patients. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;20(5):1197. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20051197>
4. von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling. *Current Heart Failure Reports*. 2011;8:242–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-011-0070-8>
5. Eleftheriadou A, Spallone V, Tahrani AA, Alam U. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: an update with a focus on management. *Diabetologia*. 2024;67:2611–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06242-0>
6. Niewiara Ł, Kleczyński P, Guzik B, Szolc P, Baran J, Podolec J, et al. Impaired coronary flow reserve in patients with poor type 2 diabetes control: preliminary results from prospective microvascular dysfunction registry. *Cardiology Journal*. 2024;31(2):185–92. DOI: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2022.0100>
7. Malachias MVB, Wijkman MO, Bertoluci MC. NT-proBNP as a predictor of death and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2022;14(64). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00837-6>
8. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Li XM, Zhang YY, et al. Prognostic significance of preprocedural N-terminal pro-B-type natriuretic peptide assessment in diabetic patients with multivessel coronary disease undergoing revascularization. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:721260. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721260>
9. Ma RCW, Tam CHT, Hou Y, Lau ESH, Ozaki R, Lui JNM, et al. NT-proBNP improves prediction of cardiorenal complications in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Biobank. *Diabetologia*. 2024;68:342–56. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06299-x>
10. Castaño Rodríguez S, Coma-Canella I, López Salazar B, Barba Cosials J. Echocardiographic findings and NT-proBNP level in type-2 diabetic patients with and without ischemic heart disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2024;62(10):1184–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)73334-1](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)73334-1)
11. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Li XM, et al. Prognostic significance of NT-proBNP in diabetic patients with multivessel coronary artery disease undergoing revascularization. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:766595. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.721260>
12. Gao X, Liu R, Wang P, Wang W, Zhao HQ. Relationship between NT-proBNP levels and left ventricular ejection fraction in patients with unstable angina and diabetes mellitus and preserved

- International Heart Journal*. 2022. Vol. 63, № 5. P. 821–827. DOI: <https://doi.org/10.1536/ihj.22-160>
13. Januzzi J.L. Natriuretic Peptides as Biomarkers in Heart Failure. *The Journal of Investigative Medicine*. 2013. Vol. 61, № 6. P. 950–955. DOI: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182946b69>
 14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1300 від 24.07.2024. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу у дорослих». URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300_24072024_ykpmddiabet_2.pdf
 15. Жарінов О.Й., Куць В.О., Тхор Н.В. Навантажувальні проби в кардіології. *Медицина світу*. 2006. URL: http://msvitu.com/pages/medical-books/probykardio/Proby_v_kardio.pdf
 16. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 3. P. 407–477. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 17. Pelliccia A., Sharma S., Gati S., Bäck M., Björjesson M., Caselli S., et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, № 4. P. 548–549. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa835>
 18. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. URL: <https://surl.li/bkctot>
 19. Fujita Y., Morimoto T., Tokushige A., Ikeda M., Shimabukuro M., Node K et al. Women with type 2 diabetes and coronary artery disease have a higher risk of heart failure than men, with a significant gender interaction between heart failure risk and risk factor management: a retrospective registry study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2022. Vol. 10, № 2. P. e002707. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002707>
 20. Yu Leon Yaow C., Chong B., Yip H.C., Kueh M.T.W., Ng C.H., Chan K.E., et al. Higher risk of adverse cardiovascular outcomes in females with type 2 diabetes mellitus: an umbrella review of systematic reviews. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023. Vol. 30, №12. P. 1227–1235. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad133>
 21. Seegers I.M. Sex differences in coronary artery disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04751-2>
 22. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2857 від 23.12.2021. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21>
 23. Vrints C., Andreotti F., Koskinas K.C., Rosello X., Adamo M., Ainslie J., et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024. P. 1–123. URL: <https://surl.li/sdzslh>
 24. Heidenreich P.A., Bozkurt B., Aguilar D., Allen L.A., Byun J.J., Colvin M.M., et al. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2022. Vol. 28, №5. P. E1–E167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>
 25. Kupnovytska I.H., Romanysyn N.M., Fitkovska I.P., Gubina N.V., Krasnopolsky S.Z., Klymenko V.I., et al. Effect of ivabradine on structural and functional changes of myocardium and NT-proBNP levels in patients with stable coronary heart disease after coronary stenting. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. Vol. 77, № 4. P. 800–810. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202404128>
 26. Okura H. Subclinical diastolic dysfunction in diabetes: how to detect, how to manage? *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020. Vol. 21, №8. P.885–886. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa108>
 27. Wang L., Wang C., Lang J.C., Xu R.D., Cong H.L., et al. The relative and combined ability of stress hyperglycemia ratio and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict all-cause mortality in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2024. Vol. 23. P. 93. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02186-2>
 - LVEF. *International Heart Journal*. 2022;63(5):821–7. DOI: <https://doi.org/10.1536/ihj.22-160>
 13. Januzzi J.L. Natriuretic Peptides as Biomarkers in Heart Failure. *The Journal of Investigative Medicine*. 2013;61(6):950–5. DOI: <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182946b69>
 14. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1300 dated 24 July 2024. On approval of the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care «Type 2 Diabetes Mellitus in Adults». (In Ukrainian). URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1300_24072024_ykpmddiabet_2.pdf
 15. Zharinov OY, Kuts VO, Tkhor NV. Exercise tests in cardiology. *Medytsyna Svity*. 2006. (In Ukrainian). URL: http://msvitu.com/pages/medical-books/probykardio/Proby_v_kardio.pdf
 16. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 17. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Björjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2021;42(4):548–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa835>
 18. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. URL: <https://surl.li/bkctot>
 19. Fujita Y., Morimoto T., Tokushige A., Ikeda M., Shimabukuro M., Node K et al. Women with type 2 diabetes and coronary artery disease have a higher risk of heart failure than men, with a significant gender interaction between heart failure risk and risk factor management: a retrospective registry study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2022;10(2):e002707. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2021-002707>
 20. Yu Leon Yaow C, Chong B, Yip HC, Kueh MTW, Ng CH, Chan KE, et al. Higher risk of adverse cardiovascular outcomes in females with type 2 diabetes mellitus: an umbrella review of systematic reviews. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2023;30(12):1227–35. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad133>
 21. Seegers IM. Sex differences in coronary artery disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04751-2>
 22. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2857 dated 23 December 2021. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Stable ischemic heart disease». (In Ukrainian). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21>
 23. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rosello X, Adamo M, Ainslie J, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2024;1–123. URL: <https://surl.li/sdzslh>
 24. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2022;28(5):E1–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.02.010>
 25. Kupnovytska IH, Romanysyn NM, Fitkovska IP, Gubina NV, Krasnopolsky SZ, Klymenko VI, et al. Effect of ivabradine on structural and functional changes of myocardium and NT-proBNP levels in patients with stable coronary heart disease after coronary stenting. *Wiadomości Lekarskie*. 2024;77(4):800–10. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202404128>
 26. Okura H. Subclinical diastolic dysfunction in diabetes: how to detect, how to manage? *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2020;21(8):885–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa108>
 27. Wang L, Wang C, Lang JC, Xu RD, Cong HL, et al. The relative and combined ability of stress hyperglycemia ratio and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict all-cause mortality in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2024;23:93. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02186-2>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний/ретроспективний та/або одноцентровий характер (Івано-Франківський національний медичний університет) не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальності

Limitations of the study

The authors of the manuscript consciously acknowledge that the presented study has limitations inherent to its design and execution. Its observational/retrospective and/or single-center nature (Ivano-Frankivsk National Medical University) does not allow for causal inferences and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable

дії, попри використання багатофакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки [95 хворих з хронічним коронарним синдромом, з них 60 мали супутній цукровий діабет] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, за можливості застосовано «засліплення», виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (*Good Clinical Practice* – GCP).

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямом подальших досліджень є розширене використання сучасних ехокардіографічних методик, зокрема двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії, для оцінки субклінічних структурно-функціональних змін міокарда у пацієнтів зі стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2-го типу залежно від кількості уражених коронарних артерій. Особливу увагу доцільно приділяти аналізу глобальної поздовжньої деформації міокарда (GLS) як більш чутливого маркера ранньої систолічної дисфункції лівого шлуночка порівняно з фракцією викиду, яка може залишатися в межах норми.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на визначення взаємозв'язку між показниками GLS, фракції викиду лівого шлуночка та параметрами діастолічної функції залежно від поширеності коронарного атеросклерозу, що дозволить уточнити механізми ремоделювання міокарда в умовах поєднання ішемічної хвороби серця та метаболічних порушень. Доцільним є також вивчення регіональної деформації міокарда для ранньої ідентифікації ішемічно вразливих сегментів при багатосудинному ураженні.

Перспективним є аналіз динаміки ехокардіографічних показників, зокрема GLS та ФВ, у процесі медикаментозного лікування та після коронарних втручань, а також оцінка їх прогностичної цінності щодо розвитку серцевої недостатності та інших несприятливих серцево-судинних подій. Отримані дані можуть слугувати підґрунтям для впровадження GLS як рутинного інструменту стратифікації ризику та моніторингу ефективності лікування у пацієнтів зі стабільною стенокардією та цукровим діабетом 2-го типу.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). 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.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних

моделей, propensity score matching, and other approaches to control for confounders. The sample size and composition [95 patients with chronic coronary syndrome, of whom 60 had concomitant diabetes mellitus] limit the precision of estimates and the generalizability of results, considering patient referral patterns and healthcare practices in Ukraine. To minimize these influences, measurements were standardized, assessors were trained, blinding was applied where possible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of conclusions is context-limited; confirmation requires prospective multicenter studies with justified power calculations, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

Prospects for further research

A promising direction for future research is the expanded use of modern echocardiographic techniques, in particular two-dimensional speckle-tracking echocardiography, to assess subclinical structural and functional myocardial changes in patients with stable angina and type 2 diabetes mellitus depending on the number of affected coronary arteries. Special attention should be given to the analysis of global longitudinal myocardial strain (GLS) as a more sensitive marker of early left ventricular systolic dysfunction compared with ejection fraction, which may remain within the normal range.

Future studies should focus on determining the relationship between GLS, left ventricular ejection fraction, and diastolic function parameters depending on the extent of coronary atherosclerosis, which will help clarify the mechanisms of myocardial remodeling in the context of combined ischemic heart disease and metabolic disorders. It is also advisable to investigate regional myocardial strain for the early identification of ischemia-vulnerable segments in multivessel disease.

A promising direction is the analysis of the dynamics of echocardiographic parameters, in particular GLS and EF, during pharmacological treatment and after coronary interventions, as well as the assessment of their prognostic value for the development of heart failure and other adverse cardiovascular events. The obtained data may serve as a basis for implementing GLS as a routine tool for risk stratification and monitoring treatment efficacy in patients with stable angina and type 2 diabetes mellitus.

Conflict of interest

All authors have submitted to the editorial office a completed Unified Disclosure Form of Conflicts of Interest of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). The authors of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the presented materials or who sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors of the manuscript consciously confirm that the study was conducted using data from primary medical documentation and included clinical observations of patients. The study was carried out in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects,

досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (витяг з протоколу № 156/26 від 21 січня 2026 р.).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у роботі використано результати власних клінічних досліджень, що були систематизовані та проаналізовані авторами. Первинні дані включають узагальнені показники пацієнтів, лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Роль нейрогуморальної регуляції ендокринної системи у виникненні структурно-функціональних змін у серці, судинах і нирках», номер державної реєстрації: 0121U110066, термін виконання: 2021–2026 рр., керівник – доктор медичних наук, професор І.Г. Купновицька.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Купновицька Ірина Григорівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: ikupnovytska@ifmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 281-09-81

Внесок автора: наукове керівництво роботою, критичне редагування статті, перевірка відповідності вимогам журналу та фінальне затвердження статті.

Романишин Неля Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com
mob.: +38 (099) 419-95-88

Directive 86/609 of the European Community on the participation of humans in biomedical research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23 September 2009. Informed consent for participation in the study was obtained from all participants after providing them with clear, complete, and accessible information regarding the study's purpose, design, and methodology, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing the informed consent form. The study was approved by the Ethics Committee of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (extract from protocol No. 156/26 dated 21 January 2026).

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript consciously confirm that during the conduct of the study and the preparation of this manuscript, no generative artificial intelligence tools or services were used to perform any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy («GAIDeT», 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were carried out solely by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously confirm that the study used the results of their own clinical research, which were systematized and analyzed by the authors. The primary data include summarized patient indicators, laboratory results, protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the research group's archive and can be provided upon a justified request to the corresponding author, in accordance with confidentiality requirements and ethical standards.

Funding information

The article is a fragment of the planned research work of the Ivano-Frankivsk National Medical University «The role of neurohumoral regulation of the endocrine system in the development of structural and functional changes in the heart, vessels, and kidneys», state registration number: 0121U110066, duration: 2021–2026, supervisor – Doctor of Medical Sciences, Professor I.H. Kupnovytska.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kupnovytska Iryna Hryhorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: ikupnovytska@ifmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 281-09-81

Author's contribution: scientific supervision of the work, critical editing of the article, verification of compliance with the journal requirements and final approval of the article.

Romanyshyn Nelia Mykolaivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: neliaromanyshyn@gmail.com
tel.: +38 (099) 419-95-88

Внесок автора: участь у відборі пацієнтів, первинній обробці результатів, зібранні та систематизації клінічних даних, написанні тексту статті.

Author's contribution: participation in patient selection, initial data processing, collection and systematization of clinical data, and writing of the article text.

Клименко Віра Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: klimenkovira3@gmail.com
mob.: +38 (066) 052-51-25

Klymenko Vira Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: klimenkovira3@gmail.com
tel.: +38 (066) 052-51-25

Внесок автора: участь у статистичному аналізі отриманих даних, підготовці таблиць та рисунків, написанні тексту статті, формулюванні висновків.

Author's contribution: participation in statistical analysis of the obtained data, preparation of tables and figures, writing of the article text, and formulation of conclusions.

Фітківська Ірина Петрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: ikutynska@ifnmu.edu.ua
mob.: +38 (097) 780-54-78

Fitkovska Iryna Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: ikutynska@ifnmu.edu.ua
tel.: +38 (097) 780-54-78

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір клініко-лабораторних даних.

Author's contribution: conception and design of the study, collection of clinical and laboratory data.

Губіна Наталія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: nhubina@ifnmu.edu.ua
mob.: +38 (050) 970-55-95

Gubina Nataliia Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: nhubina@ifnmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 970-55-95

Внесок автора: участь у формулюванні ідеї та мети клінічного дослідження, зборі літературних джерел, їх опрацюванні та аналізі.

Author's contribution: participation in formulating the idea and aim of the clinical study, collection of literature sources, their processing and analysis.

Калугіна Світлана Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: skalugina@ifnmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 857-41-02

Kalugina Svitlana Mykhailivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: skalugina@ifnmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 857-41-02

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

Author's contribution: data analysis and interpretation, writing and editing of the article.

Краснопольський Сергій Захарович – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018;
e-mail: skrasnopolskyi@ifnmu.edu.ua
mob.: +38 (050) 677-61-17

Krasnopolsky Sergej Zakharovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018;
e-mail: skrasnopolskyi@ifnmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 677-61-17

Внесок автора: аналіз наукових джерел, підготовка теоретичного обґрунтування дослідження, участь в написанні статті.

Author's contribution: analysis of scientific sources, preparation of the theoretical rationale of the study, participation in writing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
23.12.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-09>
УДК: 57.085.2:57.085.3:615.015.6:615.37:612.017



Біотехнологічні стратегії лізису клітин і криогенного ушкодження мембран у технології отримання тканинних кріоекстрактів та секреторних продуктів як джерел ендогенних регуляторних молекул для модулювання тканинної репарації

Студент В.О.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Дробнер І.Г.^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0003-4753-7366>, e-mail: drobneri@gmail.com

Гладких Ф.В.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядов Д.А.¹, <https://orcid.org/0009-0001-1040-9737>, e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

Волобуєв Д.О.¹, <https://orcid.org/0009-0000-4580-0667>, e-mail: danalex999@ukr.net

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Товариство з обмеженою відповідальністю
«Медичний центр 3D Діагностика», Львів, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницький протипухлинний центр»
Хмельницької обласної ради, Хмельницький, Україна

⁴Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Biotechnological strategies for inducing cell lysis and cryogenic membrane damage in the production of tissue cryoextracts and secretory products serve as a source of endogenous regulatory molecules for the modulation of tissue repair

Student V.O.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Drobner I.H.^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0003-4753-7366>, e-mail: drobneri@gmail.com

Hladkykh F.V.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadov D.A.¹, <https://orcid.org/0009-0001-1040-9737>, e-mail: danil.liadov.work@gmail.com

Volobuiev D.O.¹, <https://orcid.org/0009-0000-4580-0667>, e-mail: danalex999@ukr.net

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Limited Liability Company
«Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

³Communal Non-Commercial Enterprise «Khmelnytskyi Regional Antitumor Center»
of the Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

⁴State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, біотехнологія, заморожування, лізис клітин, низька температура.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Одержання біологічноактивних безклітинних терапевтичних продуктів на основі тканинних кріоекстрактів потребує оптимізації технологій лізису клітин та контролю криогенного ушкодження мембран, оскільки від цих процесів залежить збереження структури природних регуляторних молекул і відтворення їх біологічної дії. Зростаючий інтерес до безклітинних підходів у регенеративній медицині зумовлює необхідність систематизації сучасних стратегій руйнування клітин і аналізу їхнього впливу на якість терапевтичних екстрактів.

Мета роботи – узагальнити та критично проаналізувати сучасні біотехнологічні стратегії лізису клітин і механізми криогенного ушкодження мембран за літературними даними, оцінити їх вплив на вивільнення та збереження ендогенних регуляторних молекул, визначити оптимальні умови отримання високоякісних тканинних кріоекстрактів, охарактеризувати їхню молекулярну й функціональну стабільність, а також обґрунтувати перспективи стандартизації безклітинних біопрепаратів для застосування у регенеративній медицині.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут
медичної радіології та онкології імені
С.П. Григор'єва Національної академії
медичних наук України», відділ променевої
патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Студент В.О., Дробнер І.Г.,
Гладких Ф.В., Лядов Д.А.,
Волобуєв Д.О., 2026

Матеріали та методи. Пошук публікацій здійснено у базах даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar. Пошук проводили за ключовими словами, далі виконували відбір за змістом резюме та повнотекстовим аналізом. До вибірки включали праці, що містили сучасні відомості про методи лізису, криогенне ушкодження та отримання тканинних екстрактів і відповідали принципам доказової медицини.

Результати. Встановлено, що механічні, фізичні, хімічні та ферментативні методи лізису суттєво відрізняються за інтенсивністю впливу на клітинні структури, рівнем збереження білків, пептидів, ліпідів та низькомолекулярних компонентів, а також за чистотою отриманого екстракту. Криогенний лізис забезпечує мінімальну деградацію чутливих молекул, пригнічення ендогенних ферментів та стабільність нативної структури біоактивних речовин, що робить його найбільш придатним для отримання стандартизованих терапевтичних продуктів. Інші методи демонструють вищу ефективність руйнування мембран, але супроводжуються ризиками термомеханічних або хімічних ушкоджень, утворенням домішок та варіабельністю складу. Проаналізовано значення криогенних механізмів, включно з фазовими переходами ліпідів, осмотичними зсувами та льодоутворенням, які визначають вивільнення внутрішньоклітинних регуляторних молекул і формують біоактивний профіль криоекстрактів.

Висновки. Криогенний лізис є найбільш збалансованим підходом для отримання високоякісних тканинних криоекстрактів, оскільки поєднує повноцінне руйнування клітин з максимальним збереженням біологічної активності молекул. Стандартизація методів лізису є ключовою умовою підвищення ефективності та безпечності безклітинних регенеративних технологій.

Для цитування:

Студент В.О., Дробнер І.Г., Гладких Ф.В., Лядов Д.А., Волобуєв Д.О. Біотехнологічні стратегії лізису клітин і криогенного ушкодження мембран у технології отримання тканинних криоекстрактів та секреторних продуктів як джерел ендогенних регуляторних молекул для модулювання тканинної репарації. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2026. Т. 34. № 1 (58). С. 122-151.
DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-09>

Keywords:

acellular cryopreserved biological products, biotechnology, freezing, cell lysis, low temperature.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Student V.O., Drobner I.H.,
Hladkykh F.V., Liadov D.A.,
Volobuev D.O., 2026

ABSTRACT

Background. The production of biologically active cell-free therapeutic products based on tissue cryoextracts requires the optimization of cell lysis technologies and control of cryogenic membrane injury, as these processes determine the preservation of endogenous regulatory molecules and the reproducibility of their biological effects. The growing interest in cell-free approaches in regenerative medicine highlights the need to systematize modern strategies of cell disruption and to analyze their influence on the quality of therapeutic extracts.

Purpose – to summarize and critically analyze current biotechnological strategies of cell lysis and the mechanisms of cryogenic membrane injury based on literature data, to evaluate their impact on the release and preservation of endogenous regulatory molecules, to identify optimal conditions for obtaining high-quality tissue cryoextracts, to characterize their molecular and functional stability, and to substantiate the prospects for standardizing cell-free biological products for use in regenerative medicine.

Materials and Methods. The literature search was performed in PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar. The search was conducted using relevant keywords, followed by screening of article abstracts and full-text evaluation. Publications were included if they contained up-to-date data on methods of cell lysis, cryogenic membrane injury, and the production of tissue extracts, and if they adhered to the principles of evidence-based medicine.

Results. It was established that mechanical, physical, chemical, and enzymatic methods of cell lysis differ markedly in the intensity of their impact on cellular structures, in their ability to preserve proteins, peptides, lipids, and low-molecular-weight components, as well as in the purity of the resulting extract. Cryogenic lysis ensures minimal degradation of sensitive molecules, suppression of endogenous enzymatic activity, and enhanced stability of the native structure of bioactive substances, making it the most suitable approach for producing standardized therapeutic products. Other methods demonstrate higher membrane-disrupting efficiency but are associated with risks of thermomechanical or chemical damage, contaminant formation, and variability in extract composition. The significance of cryogenic mechanisms including lipid phase transitions, osmotic shifts, and intracellular ice formation was analyzed, as they determine the release of intracellular regulatory molecules and shape the bioactive profile of cryoextracts.

Conclusions. Cryogenic lysis represents the most balanced approach for obtaining high-quality tissue cryoextracts, as it combines effective cell disruption with maximal preservation of biological activity. The standardization of lysis methods is a key prerequisite for improving the efficacy and safety of cell-free regenerative technologies.

For citation:

Student VO, Drobner IH, Hladkykh FV, Liadov DA, Volobuiev DO. Biotechnological strategies for inducing cell lysis and cryogenic membrane damage in the production of tissue cryoextracts and secretory products serve as a source of endogenous regulatory molecules for the modulation of tissue repair. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2026;34(1(58)):122-151. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-09>

ВСТУП

Сучасні напрями регенеративної медицини дедалі більше орієнтуються на використання технологій, що дозволяють отримувати високоактивні біологічні продукти без застосування життєздатних клітин [1]. Попит на такі підходи зумовлений низкою факторів: імунологічними та онкологічними ризиками клітинної терапії, складністю контролю фенотипу та життєздатності клітинних популяцій, вимогами до кріозбереження й логістики, а також потребою у стандартизованих і відтворюваних терапевтичних продуктах. На цьому фоні стає очевидною необхідність створення біотехнологічних платформ, які поєднують високу біологічну активність із простотою виробництва, мінімальними вимогами до зберігання та високою безпекою. Одним із найбільш перспективних рішень у цьому напрямі є отримання тканинних кріоекстрактів та клітинних екстрактів, що містять широкий спектр ендогенних регуляторних молекул – пептидів, білків, низькомолекулярних метаболітів, сигнальних молекул та структурних компонентів позаклітинного матриксу [2].

Отримання таких екстрактів значною мірою залежить від ефективності й контрольованості лізису клітин, а також від особливостей кріогенного ушкодження мембран, яке виникає під час заморожування та відтавання тканин [3]. Механізми кріопошкодження – утворення позаклітинного та внутрішньоклітинного льоду, фазові переходи ліпідів мембран, осмотичні зсуви, зміни у водному балансі та механічні деформації – створюють унікальні умови для руйнування клітинних структур без застосування агресивних хімічних та термічних методів [4]. Це забезпечує збереження просторової організації та функціональної активності багатьох біомолекул, які у звичайних умовах швидко деградують під впливом протеолізу, окисдації або механічного ушкодження. Таким чином, кріогенна обробка тканин не лише сприяє руйнуванню клітин, але й створює щадне середовище, у якому вдається зберегти нативний профіль біоактивних сполук.

Паралельно з цим активно розвивається напрям комбінованих біотехнологічних стратегій лізису, що включають механічні, фізичні, хімічні, ферментативні та мікрофлюїдні технології. Кожна з них має власні переваги та обмеження, а їх раціональне використання визначає молекулярний склад і терапевтичний потенціал екстракту [5]. Механічні методи (гомогенізація високого тиску, bead-milling) забезпечують високий рівень руйнування клітин, але супроводжуються ризиком локального перегрівання й часткової денатурації білків [6]. Фізичні підходи, зокрема ультразвукова та гідродинамічна кавітація, дозволяють інтенсивно руйнувати клітини, однак за надмірних режимів спричиняють окисдаційні зміни молекул [7]. Ферментативний лізис вирізняється селективністю, але потребує ретельного очищення екстракту від

INTRODUCTION

Modern trends in regenerative medicine are increasingly focused on the use of technologies that allow highly active biological products to be obtained without the use of viable cells [1]. The demand for such approaches is driven by a number of factors: the immunological and oncological risks of cell therapy, the complexity of controlling the phenotype and viability of cell populations, cryopreservation and logistics requirements, and the need for standardized and reproducible therapeutic products. Against this backdrop, there is a clear need to create biotechnological platforms that combine high biological activity with ease of production, minimal storage requirements, and high safety. One of the most promising solutions in this direction is the production of tissue cryo-extracts and cell extracts containing a wide range of endogenous regulatory molecules – peptides, proteins, low-molecular-weight metabolites, signaling molecules, and structural components of the extracellular matrix [2].

The production of such extracts largely depends on the efficiency and controllability of cell lysis, as well as on the characteristics of cryogenic membrane damage that occurs during tissue freezing and thawing [3]. The mechanisms of cryodamage – the formation of extracellular and intracellular ice, phase transitions of membrane lipids, osmotic shifts, changes in water balance, and mechanical deformations – create unique conditions for the destruction of cell structures without the use of aggressive chemical and thermal methods [4]. This ensures the preservation of the spatial organization and functional activity of many biomolecules, which under normal conditions rapidly degrade under the influence of proteolysis, oxidation, or mechanical damage. Thus, cryogenic tissue treatment not only promotes cell destruction but also creates a gentle environment in which the native profile of bioactive compounds can be preserved.

At the same time, combined biotechnological lysis strategies are actively being developed, including mechanical, physical, chemical, enzymatic, and microfluidic technologies. Each of them has its own advantages and limitations, and their rational use determines the molecular composition and therapeutic potential of the extract [5]. Mechanical methods (high-pressure homogenization, beadmilling) provide a high level of cell destruction, but are accompanied by the risk of local overheating and partial denaturation of proteins [6]. Physical approaches, in particular ultrasonic and hydrodynamic cavitation, allow for intensive cell destruction, but under excessive conditions cause oxidative changes in molecules [7]. Enzymatic lysis is selective, but requires thorough purification of the extract from residual enzymes. Chemical methods ensure complete extraction, but can cause complete protein denaturation or leave toxic impurities [5, 8]. That is why

залишкових ферментів. Хімічні методи забезпечують повноцінну екстракцію, проте можуть викликати повну денатурацію білків або залишати токсичні домішки [5, 8]. Саме тому зростає інтерес до криогенного лізису як найбільш збалансованого підходу з погляду збереження біологічної активності компонентів.

У біотехнологіях отримання тканинних екстрактів криогенний лізис відіграє ключову роль, адже дозволяє уникнути автолізу й деградації під час підготовки зразка. При температурах -80°C і нижче активність протеаз, нуклеаз і ліпаз істотно знижується, що забезпечує значно вищу стабільність пептидів, білків, екзосом, фрагментів клітинного матриксу та інших структурно чутливих компонентів. Це створює сприятливі умови для формування екстрактів, у яких збережено нативний молекулярний профіль тканини, включно з унікальними тканинними сигнальними молекулами, що беруть участь у регуляції запалення, ангіогенезу, імунної відповіді та репаративних процесів [9, 10].

З іншого боку, розуміння механізмів криошкодження й лізису логічно пов'язане з ширшим контекстом безклітинних регенеративних технологій, до яких належать також секретом клітин та екзосомальні препарати. У сучасних дослідженнях показано, що низка терапевтичних ефектів мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) зумовлена не їх диференціаційним потенціалом, а саме вивільненням біоактивних молекул у вигляді секретому [11, 12]. Це стало підґрунтям для розвитку безклітинних терапевтичних платформ, які виключають ризики, пов'язані з проліферацією, онкогенністю та імунологічною несумісністю клітин. Тканинні кріоекстракти та клітинні екстракти, отримані внаслідок фізичного руйнування клітин, за своєю природою є більш комплексними, ніж очищені екзосоми чи кондиціоновані середовища: вони містять як цитозольні, так і мембранні компоненти, що дозволяє відтворювати широкий спектр регуляторних ефектів [13].

Сукупні експериментальні дані демонструють, що клітинні та тканинні екстракти здатні модулювати запалення, зменшувати оксидативний стрес, покращувати ангіогенез і стимулювати ремоделювання матриксу. Відомо, що екстракти плаценти, селезінки, печінки, серцевої тканини та інших органів мають виражені цитопротекторні, імуномодуляторні та репаративні властивості [10, 14, 15, 16]. Подібні ефекти описані також для лізованих препаратів з МСК, клітин кісткового мозку, жирової тканини, нервових тканин та навіть для екстрактів ембріональних стовбурових клітин. Це робить клітинні екстракти потенційно універсальною платформою для терапії широкого спектра патологічних станів – від ішемічного ураження мозку або міокарда до променевих ушкоджень, нейродегенеративних процесів, системного запалення та пошкодження епітеліальних бар'єрів.

Попри значний клінічний потенціал, стандартизація методів отримання кріоекстрактів залишається одним із найменш розроблених аспектів біомедичних технологій. Існують суттєві відмінності між підходами до підготовки тканин, протоколами заморожування-відтавання, режимами лізису, методами фільтрації та очищення [17]. Відповідно, різняться і молекулярний

there is growing interest in cryogenic lysis as the most balanced approach in terms of preserving the biological activity of components.

Cryogenic lysis plays a key role in biotechnology for obtaining tissue extracts, as it prevents autolysis and degradation during sample preparation. At temperatures of -80°C and below, the activity of proteases, nucleases, and lipases is significantly reduced, which ensures much higher stability of peptides, proteins, exosomes, cell matrix fragments, and other structurally sensitive components. This creates favorable conditions for the formation of extracts that preserve the native molecular profile of the tissue, including unique tissue signaling molecules involved in the regulation of inflammation, angiogenesis, immune response, and reparative processes [9, 10].

On the other hand, understanding the mechanisms of cryodamage and lysis is logically linked to the broader context of cell-free regenerative technologies, which also include cell secretions and exosomal preparations. Recent studies have shown that a number of therapeutic effects of mesenchymal stem cells (MSCs) are due not to their differentiation potential, but to the release of bioactive molecules in the form of secretions [11, 12]. This has become the basis for the development of cell-free therapeutic platforms that eliminate the risks associated with proliferation, oncogenicity, and immunological incompatibility of cells. Tissue cryoextracts and cell extracts obtained as a result of physical destruction of cells are inherently more complex than purified exosomes or conditioned media: they contain both cytosolic and membrane components, which allows them to reproduce a wide range of regulatory effects [13].

Cumulative experimental data demonstrate that cell and tissue extracts are capable of modulating inflammation, reducing oxidative stress, improving angiogenesis, and stimulating matrix remodeling. It is known that extracts from the placenta, spleen, liver, heart tissue, and other organs have pronounced cytoprotective, immunomodulatory, and reparative properties [10, 14, 15, 16]. Similar effects have also been described for lysed preparations from MSCs, bone marrow cells, adipose tissue, nerve tissue, and even embryonic stem cell extracts. This makes cell extracts a potentially universal platform for the treatment of a wide range of pathological conditions, from ischemic brain or myocardial damage to radiation damage, neurodegenerative processes, systemic inflammation, and damage to epithelial barriers.

Despite its significant clinical potential, the standardization of cryo-extract preparation methods remains one of the least developed aspects of biomedical technology. There are significant differences between approaches to tissue preparation, freezing-thawing protocols, lysis modes, filtration and purification methods [17]. Accordingly, the molecular composition of the final products also varies, which complicates the comparison of results and slows down the development of standardized therapeutic agents. Currently, particular attention is being paid to the optimal combination of cryogenic lysis with additional methods of membrane destruction, as well as to the assessment of how different lysis strategies affect the preservation of proteins, peptides, exosomes, nucleic acids, and low-molecular-weight metabolites.

склад кінцевих продуктів, що ускладнює порівняння результатів та гальмує розробку стандартизованих терапевтичних засобів. Наразі особливу увагу приділяють питанням оптимального поєднання криогенного лізису з додатковими методами руйнування мембран, а також оцінці того, як різні стратегії лізису впливають на збереження білків, пептидів, екзосом, нуклеїнових кислот і низькомолекулярних метаболітів.

Критично важливим є також питання безпечності: залишкові хімічні реагенти, продукти деградації біомолекул або надлишкові концентрації внутрішньоклітинного детриту можуть знижувати біоактивність або викликати небажані ефекти *in vivo*. Тому вибір оптимального методу лізису має враховувати не лише ефективність вивільнення компонентів, але й їх подальшу біологічну активність, стабільність і чистоту.

У цьому контексті особливої актуальності набуває системний аналіз сучасних стратегій лізису клітин та механізмів криогенного uszkodження з метою визначення найбільш ефективних технологічних рішень для отримання терапевтичних тканинних кріоекстрактів. Важливим науковим завданням є також визначення ключових груп біоактивних молекул, які зберігаються під час криогенного лізису, та оцінка їх потенціалу як ендогенних модулювальних факторів тканинної репарації.

Таким чином, актуальність даної роботи зумовлена необхідністю оптимізації та стандартизації біотехнологічних підходів до лізису клітин і криогенного uszkodження мембран для отримання високоякісних тканинних кріоекстрактів, що містять природні регуляторні молекули з вираженим репаративним потенціалом. Проведений аналіз є важливим кроком до формування науково обґрунтованих принципів виробництва безклітинних терапевтичних продуктів, здатних підвищити ефективність регенеративної медицини та відкрити нові можливості для клінічного застосування.

Мета роботи – узагальнити та критично проаналізувати сучасні біотехнологічні стратегії лізису клітин і механізми криогенного uszkodження мембран за літературними даними, оцінити їх вплив на вивільнення та збереження ендогенних регуляторних молекул, визначити оптимальні умови отримання високоякісних тканинних кріоекстрактів, охарактеризувати їхню молекулярну й функціональну стабільність, а також обґрунтувати перспективи стандартизації безклітинних біопрепаратів для застосування у регенеративній медицині.

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 висвітлювалися відомості про сучасні біотехнологічні стратегії лізису клітин, механізми криогенного uszkodження мембран, вплив низькотемпературних факторів на вивільнення ендогенних регуляторних молекул, а також особливості отримання та стабільності тканинних кріоекстрактів і безклітинних біопрепаратів.

Safety is also a critical issue: residual chemical reagents, biomolecule degradation products, or excessive concentrations of intracellular debris can reduce bioactivity or cause undesirable effects *in vivo*. Therefore, the choice of the optimal lysis method should take into account not only the efficiency of component release, but also their subsequent biological activity, stability, and purity.

In this context, a systematic analysis of modern cell lysis strategies and cryogenic damage mechanisms is particularly relevant in order to identify the most effective technological solutions for obtaining therapeutic tissue cryoextracts. Another important scientific task is to identify key groups of bioactive molecules that are preserved during cryogenic lysis and to evaluate their potential as endogenous modulators of tissue repair.

Thus, the relevance of this work is determined by the need to optimize and standardize biotechnological approaches to cell lysis and cryogenic membrane damage for obtaining high-quality tissue cryoextracts containing natural regulatory molecules with pronounced reparative potential. The analysis is an important step towards the formation of scientifically sound principles for the production of cell-free therapeutic products capable of increasing the effectiveness of regenerative medicine and opening up new opportunities for clinical application.

Objective – is to summarize and critically analyze modern biotechnological strategies for cell lysis and mechanisms of cryogenic membrane damage based on literature data, to evaluate their impact on the release and preservation of endogenous regulatory molecules, to determine the optimal conditions for obtaining high-quality tissue cryoextracts, characterize their molecular and functional stability, and justify the prospects for standardizing cell-free biological products for use in regenerative medicine.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The selection of publications was performed using the PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) and 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/>), which provided information on modern biotechnological strategies for cell lysis, mechanisms of cryogenic membrane damage, the influence of low-temperature factors on the release of endogenous regulatory molecules, as well as the peculiarities of obtaining and stabilizing tissue cryoextracts and cell-free biological preparations.

На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: *лізис клітин, кріогенний лізис, холодове ушкодження мембран, заморожування, кріоекстракт, тканинні екстракти, регуляторні пептиди, безклітинні кріоконсервовані засоби, механічний лізис, хімічний лізис, ферментативний лізис, біотехнології лізису, регенеративна медицина*.

На другому етапі вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження або містили недостатньо даних щодо механізмів лізису, кріогенного ушкодження чи характеристик кріоекстрактів.

На третьому етапі аналізували повні тексти відібраних статей на відповідність визначеним критеріям включення та оцінювали релевантність методичних підходів, детальність опису процесів лізису й кріопшкодження, а також інформативність щодо складу та властивостей біоактивних молекул у кріоекстрактах.

Критеріями включення публікацій до вибірки, що підлягала контент-аналізу, були:

1. висвітлення сучасних відомостей щодо біотехнологічних методів лізису клітин, механізмів холодового та кріогенного ушкодження мембран, а також отримання й біологічних властивостей тканинних кріоекстрактів і безклітинних біопрепаратів;
2. відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини, включно з чіткістю методів, відтворюваністю результатів та якістю опису експериментальних процедур;
3. відкритий доступ до повнотекстової статті та достатність інформації для проведення систематичного контент-аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Терапевтичні тканинні екстракти (зокрема кріоекстракти) – такі як препарати на основі плаценти, селезінки, серця, печінки та інших органів – становлять окремий напрямок сучасних біотехнологій, спрямованих на отримання комплексів природних біорегуляторів із вираженою відновлювальною, імунomodуювальною, цитопротекторною та репаративною активністю. Їхній клінічний потенціал визначається біологічною цінністю нативних молекулярних структур: пептидів, ферментів, гормоноподібних факторів, низькомолекулярних метаболітів, нуклеотидів, фрагментів клітинної матриці та сигнальних молекул. Збереження цих сполук у біологічно активному стані є ключовим критерієм якості терапевтичного препарату [18, 19, 20].

Виробництво таких біотехнологічних засобів ґрунтується на принципах низькотемпературної дезінтеграції, яка дозволяє максимально зберегти структурну та функціональну активність тканинних компонентів. Кріогенна обробка забезпечує руйнування клітинних мембран за рахунок фізичних процесів, пов'язаних із формуванням кристалів льоду, осмотичних градієнтів і механічних деформацій. Одночасно низькотемпературні умови мінімізують автоліз, протеоліз та інші деградаційні реакції, що є критично важливим при отриманні терапевтичних субстанцій для клінічного використання.

At the first stage, a search for literature sources was conducted using the following keywords: *cell lysis, cryogenic lysis, cold damage to membranes, freezing, cryoextract, tissue extracts, regulatory peptides, cell-free cryopreserved agents, mechanical lysis, chemical lysis, enzymatic lysis, lysis biotechnology, and regenerative medicine*.

In the second stage, we studied the abstracts of the articles and excluded publications that did not meet the study criteria or contained insufficient data on the mechanisms of lysis, cryogenic damage, or the characteristics of cryoextracts.

At the third stage, the full texts of the selected articles were analyzed for compliance with the specified inclusion criteria and evaluated for the relevance of methodological approaches, the detail of the description of lysis and cryodamage processes, as well as the informativeness regarding the composition and properties of bioactive molecules in cryoextracts.

The criteria for including publications in the sample subject to content analysis were:

1. coverage of current information on biotechnological methods of cell lysis, mechanisms of cold and cryogenic damage to membranes, and the biological properties of tissue cryoextracts and cell-free biological preparations;
2. compliance of studies with the key principles of evidence-based medicine, including clarity of methods, reproducibility of results, and quality of description of experimental procedures;
3. open access to the full-text article and sufficient information for systematic content analysis.

RESULTS AND DISCUSSION

Therapeutic tissue extracts (including cryoextracts), in particular, preparations based on the placenta, spleen, heart, liver, and other organs – constitute a separate area of modern biotechnology aimed at obtaining complexes of natural bioregulators with pronounced regenerative, immunomodulatory, cytoprotective, and reparative activity. Their clinical potential is determined by the biological value of native molecular structures: peptides, enzymes, hormone-like factors, low-molecular-weight metabolites, nucleotides, cell matrix fragments, and signaling molecules. Preserving these compounds in a biologically active state is a key criterion for the quality of a therapeutic drug [18, 19, 20].

The production of such biotechnological products is based on the principles of low-temperature disintegration, which allows for maximum preservation of the structural and functional activity of tissue components. Cryogenic treatment ensures the destruction of cell membranes through physical processes associated with the formation of ice crystals, osmotic gradients, and mechanical deformations. At the same time, lowtemperature conditions minimize autolysis, proteolysis, and other degradation reactions, which is critically important when obtaining therapeutic substances for clinical use.

The importance of a properly selected lysis strategy lies in the fact that different tissues – placenta, spleen,

Важливість правильно підібраної стратегії лізису полягає в тому, що різні тканини – плацента, селезінка, серце, печінка чи нервова тканина – відрізняються не лише щільністю і структурною організацією, але й унікальним набором біоактивних молекул, чутливих до температурних коливань, механічного впливу чи хімічних агентів. Наприклад, екстракти селезінки містять широкий спектр імунорегуляторних пептидів; препарати плаценти – гормоноподібні фактори й компоненти позаклітинного матриксу; тканини міокарда – цитозахисні низькомолекулярні сполуки та метаболічні фактори адаптації. Тому метод лізису повинен бути достатньо інтенсивним для повного вивільнення внутрішньотканинних компонентів, але водночас достатньо делікатним, щоб не порушувати їхню біологічну активність.

Отримання терапевтичних кріоекстрактів передбачає поєднання таких технологічних етапів, як контрольована кріоконсервація, стандартизоване руйнування клітинних структур, відділення твердих фракцій, очищення, стабілізація та забезпечення мікробіологічної безпеки. Саме технологія лізису визначає якісний склад кінцевого продукту, впливає на концентрацію регуляторних факторів, ступінь збереження білкових конформацій, фармакологічний профіль та клінічну ефективність [18, 19].

У цьому контексті системний аналіз різних методів лізису клітин – механічних, фізичних, хімічних, ферментативних та кріогенних – є необхідним етапом оптимізації біотехнологічних процесів виробництва тканинних терапевтичних екстрактів. Усвідомлення їх можливостей і обмежень дозволяє забезпечити відтворюваність, стандартизацію й максимальне збереження біологічно активних молекул, що є критично важливим для створення високоякісних медико-біотехнологічних препаратів [20].

1. Сучасні підходи до лізису клітин: технологічні основи, механізми та практичне застосування

Вибір методу лізису визначається комплексом взаємопов'язаних характеристик, серед яких провідне значення мають тип клітини, структурна організація клітинної оболонки, фізико-хімічні властивості цільових макромолекул, а також технологічні вимоги до чистоти, стабільності й виходу кінцевого продукту [20, 21]. Установлено, що різні типи клітин демонструють неоднакову стійкість до механічного, хімічного чи ферментативного впливу, що зумовлює необхідність ретельної оптимізації умов лізису. Важливими також є параметри середовища, зокрема йонна сила, pH та наявність інгібіторів протеолізу, які істотно впливають на збереження просторової організації білків та нуклеїнових кислот. Подібний підхід забезпечує мінімізацію ризиків часткового руйнування або денатурації біомолекул, що є критично важливим у подальших етапах очищення та аналітичного визначення.

Механічні методи традиційно застосовують для мікроорганізмів зі щільною клітинною стінкою, оскільки вони забезпечують інтенсивний вплив сил зсуву, здатний розірвати міцні полімерні структури оболонок. Установлено, що ефективність механічного руйнування визначається низкою параметрів,

heart, liver or nervous tissue – differ not only in density and structural organization, but also in a unique set of bioactive molecules that are sensitive to temperature fluctuations, mechanical stress, or chemical agents. For example, spleen extracts contain a wide range of immunoregulatory peptides; placenta preparations contain hormone-like factors and extracellular matrix components; myocardial tissues contain cytoprotective low-molecular-weight compounds and metabolic adaptation factors. Therefore, the lysis method must be intense enough to completely release the intragranular components, but at the same time delicate enough not to disturb their biological activity.

The production of therapeutic cryoextracts involves a combination of technological stages such as controlled cryopreservation, standardized destruction of cell structures, separation of solid fractions, purification, stabilization, and ensuring microbiological safety. It is the lysis technology that determines the qualitative composition of the final product, affects the concentration of regulatory factors, the degree of preservation of protein conformations, the pharmacological profile, and clinical efficacy [18, 19].

In this context, a systematic analysis of various cell lysis methods – mechanical, physical, chemical, enzymatic, and cryogenic – is a necessary step in optimizing the biotechnological processes of producing tissue therapeutic extracts. Understanding their capabilities and limitations ensures reproducibility, standardization, and maximum preservation of biologically active molecules, which is critical for the creation of highquality medical and biotechnological products [20].

1. Modern approaches to cell lysis: technological foundations, mechanisms, and practical application

The choice of lysis method is determined by a set of interrelated characteristics, among which the type of cell, the structural organization of the cell membrane, the physicochemical properties of the target macromolecules, as well as technological requirements for purity, stability, and yield of the final product [20, 21]. It has been established that different cell types demonstrate varying resistance to mechanical, chemical, or enzymatic effects, which necessitates careful optimization of lysis conditions. Environmental parameters are also important, including ionic strength, pH, and the presence of proteolysis inhibitors, which significantly affect the preservation of the spatial organization of proteins and nucleic acids. This approach minimizes the risk of partial destruction or denaturation of biomolecules, which is critically important in further stages of purification and analytical determination.

Mechanical methods are traditionally used for microorganisms with dense cell walls, as they provide intense shear forces capable of breaking down the strong polymer structures of the cell walls. It has been established that the effectiveness of mechanical destruction is determined by a number of parameters,

включно з розміром частинок, швидкістю зіткнень, в'язкістю суспензії та температурними умовами, які формуються під час фрагментації клітин. Бісерний млин демонструє високу результативність у руйнуванні грибів і бактерій, що підтверджено порівняльними дослідженнями ізоляції метаболітів у різних видів грибів [22]. У випадку рекомбінантних білків, зокрема під час роботи з *E. coli*, ефективність механічного руйнування продемонстровано в дослідженнях, де гомогенізація забезпечила високий вихід антигену гепатиту В [23]. Ці дані вказують на узгодженість механічних методів із сучасними біотехнологічними моделями отримання рекомбінантних протеїнів, де критичними є збереження епітопної структури та мінімізація фрагментації. Значну увагу привертають комбіновані підходи: поєднання хімічної обробки з механічним диспергуванням сприяє інтенсивнішому вивільненню білків, що набуває особливого значення при роботі з бактеріями, стійкими до однокомпонентного впливу [24]. Такі методи дозволяють зменшити енергетичні витрати та підвищити селективність руйнування оболонки, водночас зберігаючи внутрішньоклітинні компоненти.

Сучасні тенденції у виборі методів лізису спрямовані на зменшення енергоспоживання, збереження функціональної активності чутливих молекул і підвищення селективності процесу (табл. 1).

including particle size, collision velocity, suspension viscosity, and temperature conditions that are formed during cell fragmentation. A bead mill demonstrates high efficiency in the destruction of fungi and bacteria, as confirmed by comparative studies of metabolite isolation in different species of fungi [22]. In the case of recombinant proteins, particularly when working with *E.coli*, the effectiveness of mechanical destruction has been demonstrated in studies where homogenization provided a high yield of hepatitis B antigen [23]. These data indicate the compatibility of mechanical methods with modern biotechnological models for obtaining recombinant proteins, where preservation of the epitope structure and minimization of fragmentation are critical. Combined approaches are attracting considerable attention: the combination of chemical treatment with mechanical dispersion promotes more intensive protein release, which is particularly important when working with bacteria that are resistant to single-component exposure [24]. Such techniques reduce energy consumption and increase the selectivity of membrane destruction while preserving intracellular components.

Current trends in the selection of lysis methods are aimed at reducing energy consumption, preserving the functional activity of sensitive molecules, and increasing the selectivity of the process (Table 1).

Таблиця 1. Огляд та порівняння методів лізису клітин [20]
Table 1. Overview and comparison of cell lysis methods [20]

Методи лізису Lysis methods	Використане обладнання та техніка Equipment and technique used	Переваги Advantages	Недоліки Disadvantages
Механічний Mechanical	– гомогенізатор високого тиску – бісерні млини – high-pressure homogenizer – bead mills	– висока ефективність – не залежить від типу клітини – high efficiency – does not depend on cell type	– тепло, що утворюється, може пошкодити внутрішньоклітинні продукти – дорогий метод – важко очистити лізований зразок – heat generated may damage intracellular products – expensive method – difficult to purify the lysed sample
Фізичний Physical	Термічний лізис Thermal lysis	– незалежно від типу клітини – легко впровадити – independent of cell type – easy to implement	– дорого – пошкодження білків та внутрішньоклітинних компонентів – expensive – damage to proteins and intracellular components
	Кавітація Cavitation	– незалежно від типу клітини – можливість масштабної інтеграції – працює при нижчій температурі та рівні енергії – independent of cell type – possibility of large-scale integration – works at lower temperature and energy level	– дорогі технології – може пошкодити чутливі білки – важко очистити зразок від залишків / – expensive technologies – may damage sensitive proteins – difficult to purify the sample from residues
	Осмотичний шок Osmotic shock	– може використовуватися для екстракції чутливих внутрішньоклітинних продуктів – can be used for extraction of sensitive intracellular products	– не підходить для всіх типів клітин – not suitable for all cell types
Хімічний Chemical	Лужний лізис Alkaline lysis	– підходить для екстракції чутливих внутрішньоклітинних компонентів (білків, ферментів, ДНК) – підходить для всіх типів клітин – suitable for extraction of sensitive	– повільний процес (6–12 год) – slow process (6–12 h)

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

	Лужний лізис Alkaline lysis	intracellular components (proteins, enzymes, DNA) – suitable for all cell types	
	Лізис детергенту Detergent lysis	– підходить для вивільнення білка – suitable for protein release	– не підходить для виділення чутливих ферментів та білків – дорогі реагенти – видалення хімічного реагенту зі зразка після лізису є складним – нижча ефективність, оскільки повний лізис неможливий – not suitable for isolation of sensitive enzymes and proteins – expensive reagents – removal of the chemical reagent from the sample after lysis is difficult – lower efficiency since complete lysis is impossible
Біологічний Biological	Ферментативний лізис Enzymatic lysis	– може бути дуже специфічним для типів клітин – підходить для екстракції білків – may be very specific to cell types – suitable for protein extraction	– повний лізис неможливий – дорогі реагенти – повинен використовуватися в комбінації з мийними засобами для боротьби з бактеріями – complete lysis is impossible – expensive reagents – must be used in combination with detergents to combat bacteria

Одним із перспективних напрямів є оптимізація стратегій вивільнення продукту (*«product release strategies»*), які справляють значний вплив на проектування біопроцесів і забезпечують контрольоване руйнування клітинних структур [25]. Фізичні технології, насамперед кавітаційні підходи, демонструють підвищену ефективність у випадку мікрроводоростей і бактерій, що пов'язано зі здатністю кавітації формувати локальні градієнти тиску, достатні для руйнування міцних оболонок. Гідродинамічна кавітація показує суттєві переваги над акустичною під час деструкції мікроорганізмів, оскільки генерує інтенсивніші імпульсні навантаження [26]. У мікрроводоростей із жорсткими клітинними стінками гідродинамічна кавітація визначена як одна з найбільш енергоефективних технологій у виробництві біопалива, що зумовлено оптимальним поєднанням механічного впливу і низького теплового навантаження [27]. Зменшення перегрівання під час кавітаційного руйнування дозволяє зберігати структуру термолабільних компонентів, що є критично важливим для стабільності ліпідів, пігментів та протеїнів.

Хімічні підходи зберігають важливе значення у випадках, коли необхідні м'які умови лізису або коли важливо забезпечити селективне руйнування певних компонентів клітини. Детергентні методи широко застосовують у протеоміці для інтактного фракціонування білків та попередження їх деградації під час очищення [20, 41]. Для грамнегативних бактерій ефективність лізису значною мірою залежить від складу буферних систем і концентрації реагентів, що стабілізують або порушують проникність зовнішньої мембрани. Установлено, що оптимізація складу реагентів для лізису *E. coli* забезпечує збільшення виходу нуклеїнових кислот і білків та придатна до застосування у мікрофлюїдних системах. У випадку жировмісних

One promising area is the optimization of product release strategies, which have a significant impact on bioprocess design and ensure controlled destruction of cell structures [25]. Physical technologies, primarily cavitation approaches, demonstrate increased efficiency in the case of microalgae and bacteria, which is associated with the ability of cavitation to form local pressure gradients sufficient to destroy strong membranes. Hydrodynamic cavitation shows significant advantages over acoustic cavitation in the destruction of microorganisms, as it generates more intense impulse loads [26]. In microalgae with rigid cell walls, hydrodynamic cavitation is identified as one of the most energy-efficient technologies in biofuel production, due to the optimal combination of mechanical impact and low thermal load [27]. Reducing overheating during cavitation destruction preserves the structure of thermolabile components, which is critical for the stability of lipids, pigments, and proteins.

Chemical approaches remain important in cases where mild lysis conditions are required or when it is important to ensure selective destruction of certain cell components. Detergent methods are widely used in proteomics for intact protein fractionation and prevention of their degradation during purification [20, 41]. For Gramnegative bacteria, the efficiency of lysis largely depends on the composition of buffer systems and the concentration of reagents that stabilize or disrupt the permeability of the outer membrane. It has been established that optimizing the composition of reagents for *E. coli* lysis increases the yield of nucleic acids and proteins and is suitable for use in microfluidic systems. In the case of lipid-containing microorganisms and algae, combining detergents with physical methods provides a significant increase in lipid yield compared to single technologies [28]. Such combinations compensate for the shortcomings of individual

мікроорганізмів та водоростей комбінування детергентів із фізичними методами забезпечує істотне підвищення виходу ліпідів порівняно з монотехнологіями [28]. Такі поєднання дозволяють компенсувати недоліки окремих методів і досягти кращого контролю над процесом руйнування клітин.

Ферментативний лізис зберігає провідне значення там, де потрібне селективне руйнування клітинних стінок без порушення конформації білкових комплексів. Механізми ферментативного гідролізу та чинники його оптимізації докладно описані в сучасних роботах, зокрема щодо вирішальної ролі pH і температури в досягненні повного розщеплення структур оболонки [29]. Ферментативний підхід особливо цінний у роботі з клітинами, що мають багаточарові або складні оболонки, оскільки дозволяє зберегти просторову організацію внутрішньоклітинних структур та уникнути небажаної денатурації чутливих молекул.

Активний розвиток мікрофлюїдних технологій суттєво прискорив створення методів лізису, які поєднують високу швидкість, точність, локальність і можливість інтеграції з аналітичними платформами. Бісерний лізис у мікроканалах забезпечує безперервність процесу та точний контроль інтенсивності механічного впливу, що є важливим у високопродуктивних системах аналізу [30]. Використання плазмово-нанотекстурованих поверхонь дозволяє ефективно захоплювати та руйнувати бактеріальні клітини, що забезпечує збільшення ефективності навіть у зразках з низькою концентрацією мікроорганізмів [31]. У мікрофлюїдних платформах також застосовують тепловий та хімічний лізис, включно з використанням автономних хімічних нагрівачів, придатних для портативних діагностичних систем [32]. Додаткові перспективи відкривають локальні методи вибіркового лізису окремих клітин, які дозволяють отримувати матеріал із мінімальним ушкодженням сусідніх клітин, що підвищує якість подальших молекулярних аналізів [33]. Окремі технологічні підходи спрямовані на контрольоване вивільнення окремих органел, зокрема ядер, що реалізовано у мікрофлюїдних системах із застосуванням оптично індукованого лізису [34].

Таким чином, сучасні методи лізису клітин демонструють істотний прогрес у напрямі підвищення селективності, керованості процесу, сумісності з мініатюризованими аналітичними платформами та збереження біомолекулярної цілісності. Комбінування механічних, фізичних, хімічних і ферментативних підходів дає змогу адаптувати стратегію лізису під специфічні завдання біотехнології, діагностики та аналітичної біохімії [20]. Така інтеграція дозволяє не лише підвищити вихід та чистоту отриманих продуктів, а й сформувати нові можливості для високоточних молекулярних досліджень у багатьох галузях біомедицини.

2. Каскад фізико-хімічних та біологічних процесів криогенного ушкодження клітинних мембран і його значення для вивільнення внутрішньоклітинних компонентів у складі кріоекстрактів

Механізми кріопшкодження мембран клітин у процесі заморожування тканин і подальшого отримання кріоекстрактів формуються як результат

methods and achieve better control over the cell destruction process.

Enzymatic lysis remains of paramount importance where selective destruction of cell walls is required without disturbing the conformation of protein complexes. The mechanisms of enzymatic hydrolysis and the factors for its optimization are described in detail in recent studies, in particular regarding the decisive role of pH and temperature in achieving complete cleavage of membrane structures [29]. The enzymatic approach is especially valuable when working with cells that have multilayered or complex membranes, as it allows the spatial organization of intracellular structures to be preserved and avoids unwanted denaturation of sensitive molecules.

The active development of microfluidic technologies has significantly accelerated the creation of lysis methods that combine high speed, accuracy, locality, and the ability to integrate with analytical platforms. Bead lysis in microchannels ensures process continuity and precise control of mechanical impact intensity, which is important in high-throughput analysis systems [30]. The use of plasma-nanotextured surfaces allows for the effective capture and destruction of bacterial cells, which increases efficiency even in samples with low concentrations of microorganisms [31]. Microfluidic platforms also use thermal and chemical lysis, including the use of autonomous chemical heaters suitable for portable diagnostic systems [32]. Additional prospects are opened up by local methods of selective lysis of individual cells, which allow material to be obtained with minimal damage to neighboring cells, thereby improving the quality of subsequent molecular analyses [33]. Some technological approaches are aimed at the controlled release of individual organelles, in particular nuclei, which is implemented in microfluidic systems using optically induced lysis [34].

Thus, modern methods of cell lysis demonstrate significant progress in terms of increasing selectivity, process controllability, compatibility with miniaturized analytical platforms, and preservation of biomolecular integrity. The combination of mechanical, physical, chemical, and enzymatic approaches allows the lysis strategy to be adapted to specific tasks in biotechnology, diagnostics, and analytical biochemistry [20]. Such integration not only increases the yield and purity of the products obtained, but also creates new opportunities for high-precision molecular research in many fields of biomedicine.

2. Cascade of physicochemical and biological processes cryogenic cell damage of membranes and its significance for the release of intracellular components in cryoextracts

The mechanisms of cryodamage to cell membranes during tissue freezing and subsequent cryoextract preparation are formed as a result of the complex

комплексної взаємодії фізичних, хімічних та біологічних чинників, що одночасно впливають на ліпідний бішар під дією низьких температур. Центральною концепцією, що пояснює характер цих змін, є гіпотеза мембранного пошкодження, запропонована Quinn P.J. (1985 p.), відповідно до якої руйнування мембран клітин зумовлене термотропними фазовими переходами ліпідів і пов'язаними з ними перебудовами структурних елементів бішару [35]. Зниження температури ініціює послідовність фазових переходів, що супроводжуються виникненням механічних та хімічних дефектів, які порушують бар'єрні й регуляторні функції мембрани. Оскільки мембранний комплекс відіграє ключову роль у збереженні внутрішньоклітинного гомеостазу, навіть мінімальні зміни структури й динаміки здатні ініціювати глибокі клітинні дисфункції [36].

У нормальних фізіологічних умовах ліпідні мембрани перебувають у фазово-рідкому стані, що забезпечує текучість, оптимальний рівень упорядкування та гнучкість бішару. Такий стан визначає латеральну мобільність білків, формування мікродоменів, функціонування каналів, ферментних комплексів і сигнальних шляхів. Навіть локальні порушення цієї динамічної рівноваги можуть спричинити зниження цілісності мембрани, блокування транспорту іонів і метаболітів та порушення клітинної регуляції [37].

Під час охолодження фазово-рідкий стан переходить у гелеподібний, але цей процес є просторово неоднорідним через гетерогенний склад мембрани. Різні компоненти бішару тверднуть при різних температурах, унаслідок чого формуються домени рідкої й твердої фази та мозаїчна структура мембрани. На межах цих доменів виникають мікродефекти – ділянки підвищеного натягу й локальні порушення упаковки ліпідних ланцюгів. Ці дефекти легко збільшуються при подальшому охолодженні чи механічному впливі, що робить їх основними точками дестабілізації мембрани [38].

Фазове розділення впливає також на мембранні білки, чутливі до фізико-хімічного стану ліпідного матриксу. Порушення білок-ліпідних взаємодій зумовлює конформаційні зміни білків, їх латеральну сегрегацію або агрегацію, а також дестабілізацію функціональних доменів. Це порушує активність транспортерів, ферментів, рецепторів та інших білкових комплексів, що в кінцевому підсумку призводить до декомпенсації регуляторних механізмів і втрати контролю за трансмембранними потоками [39].

Структурні дефекти мембрани викликають підвищення її проникності, що супроводжується втратою іонів, біокатіонів і низькомолекулярних метаболітів. Такі втрати є ознакою незворотного порушення бар'єрних властивостей бішару та часто завершуються загибеллю клітини після розморожування. Водночас вихід внутрішньоклітинних компонентів визначає біоактивний профіль кріоекстрактів, оскільки саме вони формують їхній молекулярний склад і біологічну активність [40].

Важливим чинником кріоповшкодження є механічні зміни мембрани, пов'язані з порушенням водного балансу клітини при заморожуванні. Пошкодження клітинних структур у процесі циклічного заморожування-відтавання формують комплекс взаємопов'язаних

interaction of physical, chemical, and biological factors that simultaneously affect the lipid bilayer under the influence of low temperatures. The central concept explaining the nature of these changes is the membrane damage hypothesis proposed by Quinn P.J. (1985), according to which the destruction of cell membranes is caused by thermotropic phase transitions of lipids and the associated rearrangements of the structural elements of the bilayer [35]. A decrease in temperature initiates a sequence of phase transitions accompanied by the emergence of mechanical and chemical defects that disrupt the barrier and regulatory functions of the membrane. Since the membrane complex plays a key role in maintaining intracellular homeostasis, even minimal changes in structure and dynamics can initiate profound cellular dysfunction [36].

Under normal physiological conditions, lipid membranes are in a phase-liquid state, which ensures fluidity, optimal order, and flexibility of the bilayer. This state determines the lateral mobility of proteins, the formation of microdomains, and the functioning of channels, enzyme complexes, and signaling pathways. Even local disturbances of this dynamic equilibrium can cause a decrease in membrane integrity, blockage of ion and metabolite transport, and disruption of cellular regulation [37].

During cooling, the phase-liquid state transitions to a gel-like state, but this process is spatially heterogeneous due to the heterogeneous composition of the membrane. Different components of the bilayer solidify at different temperatures, resulting in the formation of liquid and solid phase domains and a mosaic membrane structure. Microdefects arise at the boundaries of these domains – areas of increased tension and local disturbances in the packing of lipid chains. These defects easily increase with further cooling or mechanical stress, making them the main points of membrane destabilization [38].

Phase separation also affects membrane proteins that are sensitive to the physicochemical state of the lipid matrix. Disruption of protein-lipid interactions causes conformational changes in proteins, their lateral segregation or aggregation, and destabilization of functional domains. This disrupts the activity of transporters, enzymes, receptors, and other protein complexes, ultimately leading to decompensation of regulatory mechanisms and loss of control over transmembrane flows [39].

Structural defects in the membrane cause an increase in its permeability, accompanied by the loss of ions, biocations, and low-molecular-weight metabolites. Such losses are a sign of irreversible disruption of the barrier properties of the bilayer and often result in cell death after thawing. At the same time, the release of intracellular components determines the bioactive profile of cryoextracts, since they form their molecular composition and biological activity [40].

An important factor in cryodamage is mechanical changes in the membrane associated with a disruption of the cell's water balance during freezing. Damage to cell structures during cyclic freezing and thawing forms a complex of interrelated phenomena, the main ones being extracellular and intracellular ice formation. Figure 1 schematically shows three successive

явищ, головними серед яких є позаклітинне та внутрішньоклітинне льодоутворення. На рис. 1. схематично показано три послідовні стадії кріопшкодження: інтактна клітина (1), ушкодження мембрани кристалами льоду та фазовими перебудовами (2), повна деструкція мембрани з вивільненням цитоплазматичних компонентів (3).

stages of cryodamage: intact cell (1), damage to the membrane by ice crystals and phase rearrangements (2), complete destruction of the membrane with the release of cytoplasmic components (3).

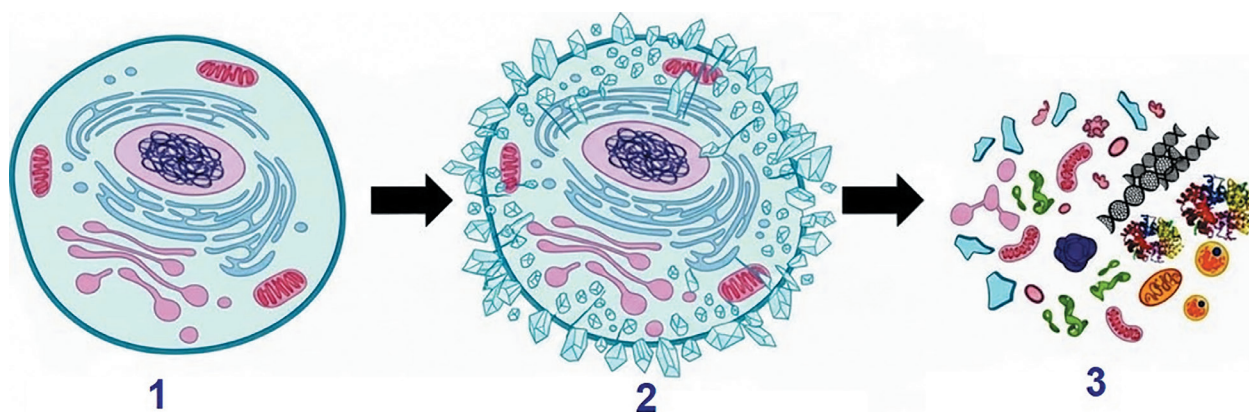


Рис. 1. Стадії кріопшкодження клітини та формування кріоекстракту (модифіковано за [20])

Fig. 1. Stages of cryodamage to cells and formation of cryoextract (modified from [20])

Примітки / Notes:

- 1 – інтактна клітина з упорядкованою ультраструктурою та збереженою цілісністю мембран;
 - 2 – клітина в умовах заморожування з утворенням позаклітинних і внутрішньоклітинних кристалів льоду, механічними та фазовими змінами мембран;
 - 3 – руйнування мембрани та вихід внутрішньоклітинних компонентів, що формує молекулярний склад кріоекстракту.
- 1 – intact cell with ordered ultrastructure and preserved membrane integrity;
2 – cell under freezing conditions with the formation of extracellular and intracellular ice crystals, mechanical and phase changes in membranes;
3 – destruction of the membrane and release of intracellular components, forming the molecular composition of the cryoextract.

Як відомо, внутрішньоклітинна вода переходить у позаклітинний простір завдяки вищому хімічному потенціалу порівняно з льодовою фазою зовні клітини. Це спричиняє інтенсивне зневоднення цитоплазми, зміну осмотичного балансу та формування умов, за яких клітина зазнає значних деформацій під впливом позаклітинного льоду та різко зростаючого осмотичного тиску. Проте прискорення швидкості охолодження створює протилежну ситуацію: вода не встигає залишати клітину, формується внутрішньоклітинний лід, що порушує ультраструктуру і часто призводить до фатальних ушкоджень. Таким чином, незалежно від темпу охолодження, утворення кристалів льоду залишається неминучим процесом.

Витрифікація дає змогу уникнути льодноіндукованого пошкодження завдяки переходу розчину у склоподібний стан без кристалізації, що забезпечується надвисокою концентрацією кріопротекторів. Попри це, критично важливими залишаються явища девітрифікації та рекристалізації під час нагрівання, які здатні спричинити значні структурні пошкодження клітинних компонентів. Додатковим обмеженням є токсичність високих доз кріопротекторів, що звужує межі їх практичного застосування. Отже, зародження кристалів, ріст льодових структур та процеси рекристалізації/девітрифікації становлять три ключові групи факторів ушкодження [41].

Позаклітинний лід не лише чинить механічний тиск на клітинні структури, але й зумовлює різке збільшення концентрації розчинених речовин та розвиток

As is known, intracellular water passes into the extracellular space due to its higher chemical potential compared to the ice phase outside the cell. This causes intense dehydration of the cytoplasm, a change in osmotic balance, and the formation of conditions under which the cell undergoes significant deformation under the influence of extracellular ice and rapidly increasing osmotic pressure. However, accelerating the cooling rate creates the opposite situation: water does not have time to leave the cell, intracellular ice forms, which disrupts the ultrastructure and often leads to fatal damage.

Thus, regardless of the cooling rate, the formation of ice crystals remains an inevitable process.

Vitrification allows ice-induced damage to be avoided by transitioning the solution into a glassy state without crystallization, which is achieved by an ultra-high concentration of cryoprotectants. Despite this, devitrification and recrystallization during heating remain critical phenomena that can cause significant structural damage to cellular components. An additional limitation is the toxicity of high doses of cryoprotectants, which narrows the scope of their practical application. Thus, crystal nucleation, ice structure growth, and recrystallization/devitrification processes constitute three key groups of damage factors [41].

Extracellular ice not only exerts mechanical pressure on cellular structures, but also causes a sharp increase in the concentration of dissolved substances and the development of osmotic stress [42]. Cryo-electron microscopy has demonstrated the characteristic

осмотичного стресу [42]. Кріоелектронна мікроскопія продемонструвала характерне формування дрібних гексагональних кристалів льоду у периферичних ділянках зразків [43]. Стан клітин у таких умовах значною мірою визначається фізико-хімічними властивостями позаклітинного розчину, що формується під впливом льодоутворення. Доведено, що надмірне зменшення частки незамерзлої води в умовах повільного заморожування зумовлює критичне підвищення концентрації солей і може спричинити необоротні ушкодження [43, 44].

Позаклітинний лід також відіграє ключову роль у періоді танення, особливо в температурному діапазоні від -15 до -160 °C, який вважають зоною підвищеного ризику рекристалізації [45]. У цей проміжок дрібні кристали та частково рідка вода здатні перетворюватися на більшій структурі, що значно підвищує ризик ушкодження. Таким чином, контроль кінетики зародження і росту льоду під час нагрівання є одним із найперспективніших напрямків сучасних досліджень, оскільки перекристалізація льоду є багатфакторним процесом, чутливим до швидкості нагрівання, градієнтів температури та стану позаклітинного середовища.

Внутрішньоклітинне льодоутворення розвивається переважно за умов швидкого охолодження, коли цитоплазматична вода не встигає залишити клітину. Розуміння механізмів цього процесу стало важливим елементом сучасної кріобіології, оскільки саме внутрішньоклітинний лід є головним предиктором летального ушкодження клітин і тканин. Значна кількість експериментальних робіт присвячена розробці моделей, що пояснюють закономірності внутрішньоклітинної кристалізації [46]. Основними теоретичними концепціями, що описують ініціацію внутрішньоклітинного льоду, є теорія пор, модель поверхнево-каталізованого та об'ємно-каталізованого зародження, а також гіпотеза мембранного пошкодження [46]. Сукупні дані свідчать, що процес залежить від швидкості охолодження, проникності мембран для води, ступеня внутрішньоклітинного переохолодження, стану мембранних структур і впливу позаклітинного льоду.

Класична модель, що передбачає формування прогнозних рівнянь для внутрішньоклітинного льоду, показала домінуючу роль швидкості охолодження та параметрів водопроникності в оцінці імовірності льодоутворення, що дає змогу визначити межі температурної та часової безпеки клітин [47]. Під час нагрівання динаміка внутрішньоклітинних льодових фаз також зазнає значних змін: за даними, кількість кристалів зменшується, але їхній розмір збільшується, що відображає процес рекристалізації [41, 48]. Доведено, що повільне нагрівання сприяє більш вираженій рекристалізації, тоді як швидкі режими нагрівання обмежують укрупнення кристалів та зменшують пошкодження. Таким чином, внутрішньоклітинний лід є одним із найкритичніших факторів ризику при циклах заморожування-відтавання, а вивчення його механізмів і шляхів запобігання ушкодженню органел залишається ключовим науковим пріоритетом у галузі кріобіології.

formation of small hexagonal ice crystals in the peripheral areas of samples [43]. The state of cells in such conditions is largely determined by the physicochemical properties of the extracellular solution formed under the influence of ice formation. It has been proven that an excessive decrease in the proportion of unfrozen water under conditions of slow freezing causes a critical increase in salt concentration and can cause irreversible damage [43, 44].

Extracellular ice also plays a key role in the melting period, especially in the temperature range from -15 to -160 °C, which is considered a zone of increased risk of recrystallization [45]. During this period, small crystals and partially liquid water can transform into larger structures, which significantly increases the risk of damage. Thus, controlling the kinetics of ice nucleation and growth during heating is one of the most promising areas of current research, since ice recrystallization is a multifactorial process that is sensitive to the heating rate, temperature gradients, and the state of the extracellular environment.

Intracellular ice formation develops mainly under conditions of rapid cooling, when cytoplasmic water does not have time to leave the cell. Understanding the mechanisms of this process has become an important element of modern cryobiology, since intracellular ice is the main predictor of lethal damage to cells and tissues. A significant number of experimental studies are devoted to the development of models that explain the patterns of intracellular crystallization [46]. The main theoretical concepts describing the initiation of intracellular ice are the pore theory, the surfacecatalyzed and volume-catalyzed nucleation model, and the membrane damage hypothesis [46]. The cumulative data indicate that the process depends on the cooling rate, membrane permeability to water, the degree of intracellular supercooling, the state of membrane structures, and the influence of extracellular ice.

The classical model, which involves the formation of predictive equations for intracellular ice, has shown the dominant role of cooling rate and water permeability parameters in assessing the probability of ice formation, which makes it possible to determine the limits of temperature and time safety for cells [47]. During heating, the dynamics of intracellular ice phases also undergo significant changes: according to the data, the number of crystals decreases, but their size increases, reflecting the recrystallization process [41, 48]. It has been proven that slow heating promotes more pronounced recrystallization, while rapid heating modes limit crystal enlargement and reduce damage. Thus, intracellular ice is one of the most critical risk factors in freezethaw cycles, and studying its mechanisms and ways to prevent organelle damage remains a key scientific priority in cryobiology.

3. Секретом і клітинні екстракти як безклітинні платформи регенеративної медицини: механізми дії, переваги та перспективи клінічного застосування

Аналіз фізико-хімічних і біологічних механізмів криогенного ушкодження мембран свідчить, що процеси заморожування-відтавання забезпечують контрольоване вивільнення внутрішньоклітинних компонентів, формуючи багатокомпонентні кріоекстракти з високою функціональною активністю. Отримані результати підтверджують, що криогенна деструкція тканин створює середовище, насичене ендogenous пептидами, білками, ферментами, низькомолекулярними метаболітами та структурними фрагментами клітинного матриксу, які здатні ініціювати репаративні, імунотропні та цитопротекторні ефекти.

Разом із цим розуміння природи цих біоактивних субстанцій логічно підводить до ширшої концепції міжклітинної комунікації, у межах якої ключову роль відіграє секретом – еволюційно сформована система позаклітинних сигналів, що не потребує руйнування клітин для реалізації своїх ефектів. На відміну від кріоекстрактів, які формуються внаслідок структурної деструкції тканин, секретом є продукт фізіологічної секреції, що забезпечує тонку регуляцію міжклітинної взаємодії шляхом впорядкованого вивільнення біологічно активних молекул у позаклітинне середовище.

Перехід від тканинних кріоекстрактів до аналізу секретому є законотворчим, оскільки обидва підходи базуються на використанні природних біорегуляторів, проте відрізняються принципами формування, ступенем контрольованості компонентного складу та механізмами дії. Саме зіставлення цих двох платформ – кріогенних екстрактів та секретом-опосередкованих факторів – дозволяє глибше оцінити потенціал безклітинних технологій у регенеративній медицині та переходити до всебічного розгляду секретому як автономної терапевтичної системи.

На сьогодні під терміном «секретом» розуміють сукупність молекулярних компонентів, які вивільняються у позаклітинний простір і є функціонально активними в контексті міжклітинних взаємодій. До його складу входять розчинні білкові фактори, пептиди, вільні нуклеїнові кислоти, ліпідні медіатори, а також позаклітинні везикули різних розмірних класів. Останні традиційно поділяють на апоптотичні тільця, мікрочастинки та екзосоми [49, 50, 51, 52, 53]. Формування такого комплексу є динамічним процесом, чутливим до фізіологічних коливань, стресових стимулів або патологічних станів, що надає секретому властивостей маркера мікрооточення та потенційного модифікатора клітинних відповідей. Встановлено, що секретом окремих клітин і тканин характеризується високою специфічністю структурного складу, а його біологічна активність здатна відтворювати широкий спектр регуляторних ефектів, які раніше приписували лише інтактним клітинам.

Терапевтичний потенціал стовбурових клітин зазвичай пов'язують із трьома провідними механізмами дії, кожен з яких формує окремий рівень біологічного впливу та визначає клінічну ефективність клітинних технологій. Перший механізм пов'язаний із процесом «хомінгу», тобто спрямованої міграції

3. The secret and extracts extracts as cell-free platforms regenerative medicine: mechanisms of action, advantages and prospects for clinical application

Analysis of the physicochemical and biological mechanisms of cryogenic membrane damage shows that freezing-thawing processes ensure controlled release of intracellular components, forming multicomponent cryoextracts with high functional activity. The results confirm that cryogenic tissue destruction creates an environment saturated with endogenous peptides, proteins, enzymes, low molecular weight metabolites, and structural fragments of the cellular matrix that are capable of initiating reparative, immunomodulatory, and cytoprotective effects.

At the same time, understanding the nature of these bioactive substances logically leads to a broader concept of intercellular communication, in which secretion plays a key role—an evolutionarily formed system of extracellular signals that does not require cell destruction to exert its effects. Unlike cryoextracts, which are formed as a result of structural tissue destruction, secretions are products of physiological secretion that ensure fine regulation of intercellular interaction through the orderly release of biologically active molecules into the extracellular environment.

The transition from tissue cryoextracts to secretion analysis is logical, since both approaches are based on the use of natural bioregulators, but differ in the principles of formation, the degree of controllability of the component composition, and the mechanisms of action. It is the comparison of these two platforms – cryogenic extracts and secretion-mediated factors – that allows for a deeper assessment of the potential of cell-free technologies in regenerative medicine and a transition to a comprehensive consideration of secretions as an autonomous therapeutic system.

Today, the term «secret» refers to a set of molecular components that are released into the extracellular space and are functionally active in the context of intercellular interactions. It includes soluble protein factors, peptides, free nucleic acids, lipid mediators, as well as extracellular vesicles of various size classes. The latter are traditionally divided into apoptotic bodies, microparticles, and exosomes [49, 50, 51, 52, 53]. The formation of such a complex is a dynamic process, sensitive to physiological fluctuations, stress stimuli, or pathological conditions, which gives the secretome the properties of a microenvironment marker and a potential modifier of cellular responses. It has been established that the secretion of individual cells and tissues is characterized by a high specificity of structural composition, and its biological activity is capable of reproducing a wide range of regulatory effects that were previously attributed only to intact cells.

The therapeutic potential of stem cells is usually associated with three leading mechanisms of action, each of which forms a separate level of biological influence and determines the clinical effectiveness of cell technologies. The first mechanism is associated with the process of «homing», i.e., the directed migration of systemically administered stem cells to the site of acute damage. It has been established that this process is realized due

системно введених стовбурових клітин до вогнища гострого пошкодження. Встановлено, що цей процес реалізується за рахунок градієнтів хемоатрактивних сигнальних молекул, які утворюються у зоні ушкодження внаслідок вивільнення факторів запалення, цитокінів та хемокинів. Наявні дані свідчать про те, що схожість цього процесу з міграцією лейкоцитів не є випадковою, оскільки обидва типи клітин використовують спільні принципи хемоатракції та адгезії до ендотелію. Передбачається, що хемотаксис стовбурових клітин опосередковується взаємодією з низкою рецепторів клітинної поверхні, зокрема хемокиновими рецепторами, які визначають напрямок руху клітин у бік зон максимального градієнта. Хоча детальний алгоритм взаємодії стовбурових клітин з ендотелієм у тканині-мішені залишається недостатньо з'ясованим, є підстави вважати, що ключову роль у цьому процесі відіграють інтегрини та селектини, які забезпечують тимчасову фіксацію і поступове «прикочування» клітин уздовж ендотеліальної поверхні [49, 54, 55].

Після ініціальної адгезії відбувається наступний важливий етап – трансміграція стовбурових клітин через ендотеліальний бар'єр до зони пошкодження. Встановлено, що ця стадія також реалізується за лейкоцитоподібним сценарієм і включає взаємодію з молекулою адгезії судинних клітин 1 (VCAM-1), яка забезпечує стабілізацію клітини на поверхні ендотелію та ініціює подальшу трансендотеліальну міграцію. Додатково цей процес залежить від активації рецепторів, пов'язаних з G-білком, що беруть участь у внутрішньоклітинній сигналізації та узгодженні цитоскелетної перебудови з напрямком руху клітини [56]. З огляду на це, хомінг розглядається не лише як фізіологічний механізм переміщення клітин, але й як критичний етап, що забезпечує адресність та ефективну реалізацію відновного потенціалу стовбурових клітин у конкретному мікрооточенні.

Другий механізм дії стовбурових клітин пов'язаний із їх здатністю до диференціації у кілька типів клітин, що притаманні тканині-мішені. Встановлено, що стовбурові клітини можуть інтегруватися у локальну структуру пошкодженої тканини, замінювати або доповнювати популяцію резидентних клітин і тим самим сприяти відновленню її функціональної цілісності [57]. Такий механізм особливо важливий у ситуаціях, коли ушкодження супроводжується втратою значної кількості клітин, а локальні ресурси ендогенних клітин-попередників виявляються недостатніми для адекватного відновлення. Проте роль цього механізму може варіювати залежно від типу тканини, фази регенераційного процесу та індивідуальних особливостей організму, що потребує критичного переосмислення при оцінці загального внеску диференціації у регенеративний ефект.

Третій ключовий механізм пов'язаний із секрецією стовбуровими клітинами широкого спектра біоактивних молекул, включно з цитокінами, факторами росту, імуномодуляторами та іншими сигнальними медіаторами. Ці біорегуляторні фактори здатні впливати як на локальні процеси у зоні пошкодження, так і на системні фізіологічні реакції, модулюючи запалення, апоптоз, ангіогенез та ремоделювання тканин [58]. Сучасна концепція «паракринної дії» розглядає цей механізм

to gradients of chemoattractive signaling molecules that are formed in the area of damage as a result of the release of inflammatory factors, cytokines, and chemokines. Available data indicate that the similarity of this process to leukocyte migration is not accidental, since both cell types use common principles of chemoattraction and adhesion to the endothelium. It is assumed that stem cell chemotaxis is mediated by interaction with a number of cell surface receptors, in particular chemokine receptors, which determine the direction of cell movement towards areas of maximum gradient. Although the detailed algorithm of stem cell interaction with the endothelium in the target tissue remains unclear, there is reason to believe that integrins and selectins play a key role in this process, providing temporary fixation and gradual «rolling» of cells along the endothelial surface [49, 54, 55].

After initial adhesion, the next important stage occurs—the transmigration of stem cells through the endothelial barrier to the damage site. It has been established that this stage also follows a leukocyte-like scenario and involves interaction with vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), which stabilizes the cell on the endothelial surface and initiates further transendothelial migration. Additionally, this process depends on the activation of G protein-coupled receptors involved in intracellular signaling and coordination of cytoskeletal reorganization with the direction of cell movement [56]. In view of this, homing is considered not only as a physiological mechanism of cell movement, but also as a critical stage that ensures the targeting and effective realization of the regenerative potential of stem cells in a specific microenvironment.

The second mechanism of action of stem cells is related to their ability to differentiate into several types of cells that are characteristic of the target tissue. It has been established that stem cells can integrate into the local structure of damaged tissue, replace or supplement the population of resident cells, and thus contribute to the restoration of its functional integrity [57]. This mechanism is especially important in situations where damage is accompanied by the loss of a significant number of cells, and local resources of endogenous progenitor cells are insufficient for adequate recovery.

However, the role of this mechanism may vary depending on the type of tissue, the phase of the regenerative process, and the individual characteristics of the organism, which requires critical rethinking when assessing the overall contribution of differentiation to the regenerative effect.

The third key mechanism is associated with the secretion of a wide range of bioactive molecules by stem cells, including cytokines, growth factors, immunomodulators, and other signaling mediators. These bioregulatory factors can influence both local processes in the area of damage and systemic physiological responses, modulating inflammation, apoptosis, angiogenesis and tissue remodeling [58]. The modern concept of «paracrine action» considers this mechanism to be dominant in most clinical situations, as it provides a rapid and multi-vector effect on cellular networks without the need for prolonged integration of the stem cells themselves into the tissue.

як домінуючий у більшості клінічних ситуацій, оскільки він забезпечує швидкий і мультивекторний вплив на клітинні мережі без необхідності тривалої інтеграції самих стовбурових клітин у тканину.

Таким чином, сукупність цих трьох механізмів – хомінгу, диференціації та паракринної активності – формує комплексний терапевтичний ефект, який лежить в основі сучасних підходів до регенеративної медицини та клітинної терапії.

У регенеративній медицині застосування безклітинних терапевтичних продуктів, зокрема кріоекстрактів з різних біологічних тканин (плацента, селезінка, серцева тканина, шкіра та ін.) або секретому, отриманого з мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), відкриває низку принципових переваг порівняно зі стратегіями, що базуються на трансплантації життєздатних клітинних популяцій (табл. 2).

Thus, the combination of these three mechanisms – homing, differentiation, and paracrine activity – forms a complex therapeutic effect that underlies modern approaches to regenerative medicine and cell therapy.

In regenerative medicine, the use of cell-free therapeutic products, in particular cryo-extracts from various biological tissues (placenta, spleen, heart tissue, skin, etc.) or secretions obtained from mesenchymal stem cells (MSCs) offers a number of fundamental advantages over strategies based on the transplantation of viable cell populations (Table 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика терапії екзосомами МСК та клітинної трансплантації МСК: переваги й обмеження [59]
Table 2. Comparative characteristics of MSC exosome therapy and MSC cell transplantation: advantages and limitations [59]

Використання екзосом з МСК Use of MSC exosomes	Трансплантація МСК MSC transplantation
Переваги Advantages	
(1) Низька імуногенність (2) Відсутність реплікаційної здатності (3) Виразений вплив на печінку (4) Накопичення кількох біоактивних факторів (5) Простота виробництва (1) Low immunogenicity (2) Absence of replicative capacity (3) Pronounced effect on the liver (4) Accumulation of several bioactive factors (5) Ease of production	(1) Висока здатність до регенерації та диференціації (2) Сильна адаптивна здатність (3) Доведена ефективність у клінічних застосуваннях (1) High capacity for regeneration and differentiation (2) Strong adaptive capacity (3) Proven effectiveness in clinical applications
Недоліки Disadvantages	
(1) Висока гетерогенність через недостатню стандартизацію методів екстракції та очищення (2) Короткотривала біологічна активність і складнощі зі зберіганням (3) Можливість контамінації (1) High heterogeneity due to insufficient standardization of extraction and purification methods (2) Short-term biological activity and storage difficulties (3) Possibility of contamination	(1) Нестабільний фенотип (2) Невизначене виживання та поширення після трансплантації (3) Потенційна онкогенність (4) Ризик клітинного відторгнення при алогенній трансплантації (5) Складні виробничі процеси (6) Ризик патологічної прогресії через аберантну диференціацію (7) Можливість судинної оклюзії та тромбозу (1) Unstable phenotype (2) Uncertain survival and distribution after transplantation (3) Potential oncogenicity (4) Risk of cellular rejection in allogeneic transplantation (5) Complex manufacturing processes (6) Risk of pathological progression due to aberrant differentiation (7) Possibility of vascular occlusion and thrombosis

По-перше, використання секретому мінімізує низку ризиків безпеки, притаманних введенню проліферативних клітин, включно з проблемами імунної сумісності, потенційною онкогенністю, формуванням мікроемболів та можливістю передачі інфекційних агентів [60, 61, 62]. По-друге, секретом МСК піддається стандартизованій оцінці щодо безпечності, дозових характеристик та терапевтичної ефективності, що наближає його до класичної фармакологічної моделі й спрощує регуляторні підходи. По-третє, зберігання секретому не потребує використання кріоконсервантів, що потенційно знижує токсикологічні

First, the use of secretions minimizes a number of safety risks associated with the introduction of proliferative cells, including immune compatibility issues, potential oncogenicity, microembolism formation, and the possibility of transmitting infectious agents [60, 61, 62]. Second, MSC secretions undergo standardized evaluation for safety, dosage characteristics, and therapeutic efficacy, which brings them closer to the classical pharmacological model and simplifies regulatory approaches. Third, storage of the secretions does not require the use of cryopreservatives, which potentially reduces toxicological risks and allows the

ризиків та дозволяє зберігати стабільність продукту тривалий час без втрати активності [60, 61, 62]. По-четверте, застосування секретому, такого як кондиціоноване середовище (КС), є більш практичним і економічно вигідним з огляду на відсутність необхідності у травматичних процедурах забору клітин, що забезпечує кращу доступність для клінічної практики [63]. По-п'яте, масштабування виробництва можливе завдяки використанню стандартизованих клітинних ліній у контрольованих умовах, що дає змогу отримувати репродуктивні партії біоактивних молекул без варіабельності, притаманної первинним клітинним культурам. По-шосте, час та вартість розширення МСК у культурі можуть бути суттєво знижені, що створює можливість негайного застосування секретомних препаратів при гострих станах – ішемії головного мозку, інфаркті міокарда або політравмі. Нарешті, отримані біологічні продукти за потреби можуть бути модифіковані *in vitro* з метою посилення специфічних ефектів, оптимізації спрямованості дії або регуляції тривалості біологічної активності [49].

КС являє собою повний комплекс ефекторних компонентів секретому клітинного походження, який включає як розчинні молекули, так і везикулярні структури. Виділення розчинної частини секретому від фракції мікровезикул може бути здійснене за допомогою диференційного центрифугування, мембранної фільтрації, полімерного осадження, іонообмінної хроматографії або хроматографії з виключенням за розміром [64]. Кожен із цих методів має власні обмеження щодо селективності, виходу та чистоти продукту, що формує потенційні джерела варіабельності й вимагає стандартизації умов для отримання відтворюваних терапевтичних препаратів. Накопичені експериментальні дані демонструють, що як розчинні фактори секретому, так і везикулярні елементи здатні самостійно ініціювати тканинну регенерацію, опосередковувати репаративні реакції та навіть активувати процеси *de novo* органогенезу при моделюванні тканинно-інженерних конструктів *ex vivo* [49, 65, 66]. Така подвійність дії свідчить про комплексний характер секретому як інтегрованої платформи міжклітинної сигналізації, потенційно здатної відтворювати ефекти МСК без використання самих клітин.

У низці досліджень встановлено, що КС, отримане з МСК, забезпечує істотне покращення широкого спектра біомаркерів патологічних процесів та у багатьох експериментальних моделях демонструє ефективність, зіставлявану з трансплантацією самих МСК (табл. 1). Такий ефект підтверджує ключову роль секретом-опосередкованих механізмів у терапевтичній дії МСК та формує основу для подальшого розвитку безклітинних біопрепаратів у регенеративній медицині.

Сучасний аналіз молекулярних і біологічних властивостей клітинних екстрактів свідчить про те, що ця група безклітинних продуктів посідає окреме місце серед регенеративних підходів, оскільки поєднує високу біологічну активність із низьким профілем ризиків, притаманних застосуванню життєздатних клітин. Клітинний екстракт визначають як гетерогенну суміш внутрішньоклітинних компонентів, що формується під час контрольованого руйнування клітинної мембрани та містить широкий спектр розчинних

продукту, щоб залишатися стабільним на довгий час без втрати своєї активності [60, 61, 62]. Четверте, використання секретів, таких як кондиціоноване середовище (КС), є більш практичним і економічно вигідним за відсутності необхідності у травматичних процедурах, що забезпечує кращу доступність для клінічної практики [63]. П'яте, масштабування виробництва можливе завдяки використанню стандартизованих клітинних ліній у контрольованих умовах, що дозволяє отримувати репродуктивні партії біоактивних молекул без варіабельності, притаманної первинним культурам. Шосте, час і вартість розширення МСК у культурі можуть бути суттєво знижені, що створює можливість негайного застосування секретомних препаратів при гострих станах – церебральній ішемії, міокардальному інфаркті, або множинній травмі. Нарешті, отримані біологічні продукти можна модифікувати *in vitro* з метою посилення специфічних ефектів, оптимізації напрямку дії або регуляції тривалості біологічної активності [49].

КС є повним комплексом ефекторних компонентів клітинного секрету, який включає як розчинні молекули, так і везикулярні структури. Розчинна частина секрету може бути відокремлена від фракції мікровезикул за допомогою диференційного центрифугування, мембранної фільтрації, полімерного осадження, іонообмінної хроматографії або хроматографії з виключенням за розміром [64]. Кожен із цих методів має свої обмеження щодо селективності, виходу та чистоти продукту, що формує потенційні джерела варіабельності й вимагає стандартизації умов для отримання відтворюваних терапевтичних препаратів. Накопичені експериментальні дані демонструють, що як розчинні фактори секрету, так і везикулярні елементи здатні самостійно ініціювати тканинну регенерацію, опосередковувати репаративні реакції та навіть активувати процеси *de novo* органогенезу при моделюванні тканинно-інженерних конструктів *ex vivo* [49, 65, 66]. Така подвійність дії свідчить про комплексний характер секрету як інтегрованої платформи міжклітинної сигналізації, потенційно здатної відтворювати ефекти МСК без використання самих клітин.

Багато досліджень показали, що КС, отриманий з МСК, забезпечує істотне покращення широкого спектра біомаркерів патологічних процесів та у багатьох експериментальних моделях демонструє ефективність, зіставлявану з трансплантацією самих МСК (табл. 1). Такий ефект підтверджує ключову роль секретом-опосередкованих механізмів у терапевтичній дії МСК та формує основу для подальшого розвитку безклітинних біопрепаратів у регенеративній медицині.

Сучасний аналіз молекулярних і біологічних властивостей клітинних екстрактів свідчить про те, що ця група безклітинних продуктів посідає окреме місце серед регенеративних підходів, оскільки поєднує високу біологічну активність із низьким профілем ризиків, притаманних застосуванню життєздатних клітин. Клітинний екстракт визначають як гетерогенну суміш внутрішньоклітинних компонентів, що формується під час контрольованого руйнування клітинної мембрани та містить широкий спектр розчинних

і структурних молекул – білки, нуклеїнові кислоти, ліпіди, вуглеводи, низькомолекулярні метаболіти, а також фрагменти органел [67, 68]. Такий багатокомпонентний склад забезпечує здатність клітинних екстрактів відтворювати значну частину регуляторних властивостей, характерних для інтактних клітин, водночас повністю усуваючи ризики проліферації, неконтрольованої диференціації чи можливих онкогенних ефектів.

Історично методи лізису клітин використовувалися у дослідницьких цілях для виділення органел, очищення білків або аналізу внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Однак поглиблене вивчення функціональних властивостей внутрішньоклітинних молекулярних комплексів показало, що вони мають істотну здатність модулювати запалення, апоптоз, ангіогенез, ремоделювання позаклітинного матриксу та метаболічні процеси. З огляду на це клітинні екстракти почали розглядатися не як технічний інструмент, а як самостійна терапевтична платформа з потенціалом активації ендогенних відновних реакцій у тканинах, пошкоджених різними патологічними факторами, включно з дією іонізуючого випромінювання.

На підставі даних низки досліджень встановлено, що клітинні екстракти демонструють виражений терапевтичний ефект у широкому спектрі моделей патологічних станів [69, 70, 71]. Зокрема, відзначено позитивний вплив на загоєння ран [72], відновлення серцевого м'язу після інфаркту й покращення стану при ішемічному інсульті [73, 74], модифікацію мікрооточення при гострому мієлоїдному лейкозі [75], зменшення активності гострого коліту [76], прискорення репарації при остеорадіонекрозі [77], корекцію нейродегенеративних порушень при хворобі Альцгеймера [78], регенерацію периферичних нервів, покращення метаболічних параметрів при ожирінні [79], зниження ступеня ушкодження печінки [80], відновлення функції при синдромі Шегрена, а також пом'якшення наслідків ушкодження слинних залоз, спричиненого іонізуючим опроміненням [81]. Сукупність цих даних свідчить про універсальність та багатовекторність дії клітинних екстрактів, які здатні впливати на ключові ланки патологічного процесу.

Особливої уваги заслуговує широкий спектр джерел, з яких можуть бути отримані клітинні екстракти. У дослідженнях проаналізовано екстракти, сформовані з клітин кісткового мозку [77, 81], стовбурових клітин кісткового мозку [82], мононуклеарних клітин кісткового мозку [73], стовбурових клітин жирової тканини [73, 83], тканини селезінки [83], ембріональних стовбурових клітин [84], стовбурових клітин слинних залоз [85], лейкоцитів периферичної крові [86], а також зі стовбурових клітин рослинного походження [87]. Різноманіття біологічних джерел формує значну варіабельність молекулярного складу, що дозволяє підібрати оптимальний тип клітинного екстракту для конкретної моделі ушкодження.

Таким чином, клітинні екстракти формують окремий клас регенеративних засобів, що поєднує переваги безклітинного підходу з високою біологічною ефективністю. Їх застосування мінімізує ризики, пов'язані з використанням живих клітин, та забезпечує доступність у виробництві, можливість стандартизації,

Historically, cell lysis methods have been used for research purposes to isolate organelles, purify proteins, or analyze intracellular signaling pathways. However, indepth studies of the functional properties of intracellular molecular complexes have shown that they have a significant ability to modulate inflammation, apoptosis, angiogenesis, extracellular matrix remodeling, and metabolic processes. In view of this, cell extracts began to be considered not as a technical tool, but as an independent therapeutic platform with the potential to activate endogenous repair reactions in tissues damaged by various pathological factors, including the effects of ionizing radiation.

Based on data from a number of studies, it has been established that cell extracts demonstrate a pronounced therapeutic effect in a wide range of pathological conditions [69, 70, 71]. In particular, a positive effect has been noted on wound healing wounds [72], restoration of the heart muscle after a heart attack and improvement of the condition in ischemic stroke [73, 74], modification of the microenvironment in acute myeloid leukemia [75], reduction of acute colitis activity [76], acceleration of repair in osteoradionecrosis [77], correction of neurodegenerative disorders in Alzheimer's disease [78], regeneration of peripheral nerves, improvement of metabolic parameters in obesity [79], reduction of liver damage [80], restoration of function in Sjogren's syndrome, and mitigation of the effects of salivary gland damage caused by ionizing radiation [81]. Taken together, these data indicate the versatility and multidirectional action of cell extracts, which are capable of influencing key links in the pathological process.

The wide range of sources from which cell extracts can be obtained deserves special attention. The studies analyzed extracts formed from bone marrow cells [77, 81], bone marrow stem cells [82], bone marrow mononuclear cells [73], adipose tissue stem cells [73, 83], spleen tissue [83], embryonic stem cells [84], salivary gland stem cells [85], peripheral blood leukocytes [86], and plant-derived stem cells [87]. The diversity of biological sources creates significant variability in molecular composition, allowing the selection of the optimal type of cell extract for a specific damage model.

Thus, cell extracts form a separate class of regenerative agents that combine the advantages of a cell-free approach with high biological efficacy. Their use minimizes the risks associated with the use of living cells and ensures availability in production, the possibility of standardization, reproducibility, and potential suitability for large-scale clinical use. At the same time, there is still a need for further research on optimizing methods of obtaining, controlling composition, standardizing activity, and evaluating long-term effects, which is critical for the implementation of this technology in clinical practice.

відтворюваність і потенційну придатність для масштабного клінічного використання. Разом з тим зберігається необхідність подальших досліджень щодо оптимізації методів отримання, контролю складу, стандартизації активності та оцінки довгострокових ефектів, що є критично важливим для впровадження цієї технології у клінічну практику.

4. Вплив методу лізису на молекулярний склад, біологічну активність та стандартизацію кріоекстрактів

При підготовці клітинних екстрактів вибір методу лізису визначає не лише ефективність руйнування клітинних структур, але й впливає на якісний, кількісний та функціональний профіль одержаних біомолекул. Встановлено, що спосіб порушення оболонки клітин зумовлює ступінь збереження просторової організації білків, активності ферментів, інтактності мембранних фрагментів, стабільності нуклеїнових кислот та рівня можливих домішок, що можуть утворюватися внаслідок внутрішньоклітинного автолізу або хімічної модифікації компонентів [20]. Таким чином, метод лізису виступає одним із ключових лімітуючих факторів для подальшої точності аналітичних вимірювань, чистоти препарату, біологічної активності екстракту та відтворюваності результатів у різних серіях виробництва (табл. 3). Розглянуті нижче технологічні підходи демонструють характерні патерни впливу на кінцевий продукт та відображають типовий спектр компромісів між виходом, збереженістю та специфічністю вилучених молекул.

Механічні методи, зокрема гомогенізація високого тиску (*high-pressure homogenization*) або подрібнення у присутності мікросфер (*bead-mill*), характеризуються здатністю забезпечувати повноцінне розривання клітинних стінок і мембран за рахунок інтенсивних зсувних напружень та колізійних ударів [88]. Такі умови сприяють високому виходу внутрішньоклітинного вмісту та ефективно застосовуються для обробки щільних суспензій та клітин із міцними оболонками. Водночас встановлено, що механічний вплив супроводжується локальним нагріванням та короткочасними піками тиску, які потенційно здатні спричинити часткову денатурацію білків, активацію ендогенних протеаз і фрагментацію нуклеїнових кислот. Крім того, надмірна механічна дія формує значні кількості клітинного детриту, а також може підвищувати в'язкість екстракту за рахунок вивільнення полімерних компонентів цитоскелета та нуклеїнових кислот, що ускладнює подальші етапи очищення та фільтрації [88]. Такі обмеження є типовими для процесів, орієнтованих на отримання функціонально активних білків або термолабільних молекул.

Кавітаційні методи, зокрема ультразвукова дезінтеграція, базуються на формуванні та колапсі мікробульбашок у рідині, що створює високі локальні напруження зсуву, ударні хвилі та мікрострумені. Оптимізація частоти, потужності та тривалості ультразвукового впливу дає змогу досягати високої ефективності руйнування клітин і цілеспрямованої екстракції гідрофобних компонентів, зокрема ліпідів, поліфенолів та інших низькомолекулярних сполук. Це робить ультразвук цінним інструментом для біотехнологічних

4. The effect of the lysis method on the molecular composition, biological activity and standardization of cryoextracts

When preparing cell extracts, the choice of lysis method determines not only the efficiency of cell structure destruction, but also affects the qualitative, quantitative, and functional profile of the biomolecules obtained. It has been established that the method of cell membrane disruption determines the degree of preservation of the spatial organization of proteins, enzyme activity, membrane fragment integrity, nucleic acid stability, and the level of possible impurities that may form as a result of intracellular autolysis or chemical modification of components [20]. Thus, the lysis method is one of the key limiting factors for the subsequent accuracy of analytical measurements, purity of the preparation, biological activity of the extract, and reproducibility of results in different production series (Table 3). The technological approaches discussed below demonstrate characteristic patterns of influence on the final product and reflect a typical range of compromises between yield, preservation, and specificity of the extracted molecules.

Mechanical methods, in particular *high-pressure homogenization* or grinding in the presence of microspheres (*bead mill*), are characterized by their ability to ensure complete rupture of cell walls and membranes due to intense shear stresses and collision impacts [88]. Such conditions promote high yield of intracellular content and are effectively used for processing dense suspensions and cells with strong membranes. At the same time, it has been established that mechanical impact is accompanied by local heating and short-term pressure peaks, which are potentially capable of causing partial protein denaturation, activation of endogenous proteases, and fragmentation of nucleic acids. In addition, excessive mechanical action forms significant amounts of cell debris and can also increase the viscosity of the extract due to the release of polymer components of the cytoskeleton and nucleic acids, which complicates further stages of purification and filtration [88]. Such limitations are typical for processes aimed at obtaining functionally active proteins or thermolabile molecules.

Cavitation methods, in particular ultrasonic disintegration, are based on the formation and collapse of microbubbles in a liquid, which creates high local shear stresses, shock waves, and microjets. Optimization of the frequency, power, and duration of ultrasonic exposure allows for highly efficient cell disruption and targeted extraction of hydrophobic components, including lipids, polyphenols, and other low-molecularweight compounds. This makes ultrasound a valuable tool for biotechnological processes involving microalgae, plant raw materials, and matrices with a high content of lipophilic molecules. At the same time, excessive cavitation intensity can cause the

процесів, пов'язаних із мікроводоростями, рослинною сировиною та матрицями з підвищеним вмістом ліпофільних молекул. Водночас надмірна інтенсивність кавітації може спричинити утворення локальних «гарячих точок» і вільних радикалів, здатних окиснювати або модифікувати термолабільні компоненти [89, 90, 91]. Зокрема, білки та пептиди із нестабільними доменами, а також деякі вітаміни, що легко піддаються окисненню, демонструють зниження функціональної активності у разі надмірного ультразвукового впливу. Таким чином, кавітаційний лізис потребує точного контролю параметрів, щоб досягти балансу між ефективністю руйнування клітин та мінімізацією uszkodження біомолекул.

Кріогенний лізис, що передбачає подрібнення тканин або клітин при наднизьких температурах, зокрема із застосуванням рідкого азоту або середовищ із температурою -80°C , забезпечує максимально можливе збереження чутливих структурних та функціональних компонентів. Низькі температури значно знижують активність ендогенних протеаз, ліпаз та нуклеаз, завдяки чому мінімізується неконтрольований автоліз і деградація білків, ферментів, екзосом та інших нанорозмірних структур [92]. Такий підхід є особливо релевантним у випадках, коли необхідно забезпечити інтактність висококонформаційних білків, мембранних рецепторів, сигнальних комплексів або легких ароматичних компонентів. Дослідження на прикладі спецій демонструють, що кріогенне подрібнення зберігає леткі ароматичні сполуки, тоді як екстракція мікроводоростей підтверджує збереження біологічно активних молекул у кріогенних екстрактах [92]. Саме це робить кріогенний підхід одним із найбільш щадних методів у випадках, коли кінцевий продукт повинен зберігати природну біоактивність і структуру.

Ферментативний лізис ґрунтується на застосуванні ферментів, здатних вибірково деградувати компоненти клітинних стінок або мембран, забезпечуючи високий рівень селективності та мінімізацію механічного стресу [29]. Встановлено, що при правильному доборі ферментів руйнуються лише необхідні структурні елементи, тоді як внутрішньоклітинні білки та інші цільові компоненти залишаються в умовах, близьких до фізіологічних, що знижує ризик їх часткової денатурації або функціональної втрати. Однак одним із основних обмежень є потенційне потрапляння залишкових ферментів або їхніх продуктів у кінцевий екстракт, що може ускладнювати очищення, створювати фонову активність та впливати на стабільність білків, особливо у процесах біофармацевтичної підготовки [29]. Тому ферментативні методи потребують ретельного контролю чистоти та додаткових етапів видалення ферментних домішок.

Хімічний лізис із використанням детергентів, лужних розчинів або інших сольобілізуючих агентів забезпечує максимально ефективне порушення мембранних структур та вивільнення внутрішньоклітинних компонентів [93]. Перевагою цього підходу є висока швидкість та можливість одержання комплексної суміші білків, ліпідів, нуклеїнових кислот і метаболітів без потреби у значному механічному впливі. Водночас використання хімічних реагентів пов'язане з ризиком

formation of local «hot spots» and free radicals capable of oxidizing or modifying thermolabile components [89, 90, 91]. In particular, proteins and peptides with unstable domains, as well as some vitamins that are easily oxidized, show a decrease in functional activity when exposed to excessive ultrasound. Thus, cavitation lysis requires precise control of parameters to achieve a balance between effective cell destruction and minimization of damage to biomolecules.

Cryogenic lysis, which involves the grinding of tissues or cells at ultra-low temperatures, in particular using liquid nitrogen or media at a temperature of -80°C , ensures the maximum possible preservation of sensitive structural and functional components. Low temperatures significantly reduce the activity of endogenous proteases, lipases, and nucleases, thereby minimizing uncontrolled autolysis and degradation of proteins, enzymes, exosomes, and other nanoscale structures [92]. This approach is particularly relevant in cases where it is necessary to ensure the integrity of highly conformational proteins, membrane receptors, signaling complexes, or volatile aromatic components. Research on the example of spices show that cryogenic grinding preserves volatile aromatic compounds, while microalgae extraction confirms the preservation of biologically active molecules in cryogenic extracts [92]. This is what makes the cryogenic approach one of the most gentle methods in cases where the final product must retain its natural bioactivity and structure.

Enzymatic lysis is based on the use of enzymes capable of selectively degrading components of cell walls or membranes, ensuring a high level of selectivity and minimizing mechanical stress [29]. It has been established that with the correct selection of enzymes, only the necessary structural elements are destroyed, while intracellular proteins and other target components remain in conditions close to physiological, which reduces the risk of their partial denaturation or functional loss. However, one of the main limitations is the potential entry of residual enzymes or their products into the final extract, which can complicate purification, create background activity, and affect protein stability, especially in biopharmaceutical preparation processes [29]. Therefore, enzymatic methods require careful control of purity and additional steps to remove enzyme impurities.

Chemical lysis using detergents, alkaline solutions, or other solubilizing agents provides the most effective disruption of membrane structures and release of intracellular components [93]. The advantage of this approach is its high speed and the ability to obtain a complex mixture of proteins, lipids, nucleic acids, and metabolites without the need for significant mechanical impact. At the same time, the use of chemical reagents is associated with the risk of residual concentrations that may be toxic or capable of causing structural modifications of sensitive molecules. For example, it has been established that anionic detergents can activate fibroblasts or induce an inflammatory response *in vivo* if they are not sufficiently removed from the final matrix [94]. This necessitates multistage washing, dialysis, or other detoxification procedures to ensure the safety and biological neutrality of the product.

присутності залишкових концентрацій, які можуть бути токсичними або здатні спричиняти структурні модифікації чутливих молекул. Наприклад, встановлено, що аніонні детергенти можуть активувати фібробласти або індукувати запальну відповідь *in vivo* при недостатньому їх видаленні з кінцевої матриці [94]. Це зумовлює необхідність багатоетапного промивання, діалізу або інших процедур детоксикації для забезпечення безпечності та біологічної нейтральності продукту.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика методів лізису клітин та їх впливу на якісний склад екстракту
Table 3. Comparative characteristics of cell lysis methods and their impact on the qualitative composition of the extract

Технологія лізису Lysis technology	Очікуваний вплив на склад екстракту Expected impact on the composition of the extract
Механічні методи (гомогенізація під тиском, bead milling тощо)	Забезпечують високу ефективність руйнування клітин, проте супроводжуються значним зсувним навантаженням і локальним перегрівом, що підвищує ризик денатурації білків та активації протеолізу. Унаслідок інтенсивного механічного впливу в одержаному екстракті зазвичай міститься велика кількість клітинного детриту, нуклеїнових кислот і мембранних фрагментів, що може ускладнювати подальші етапи очищення та впливати на якість кінцевого біопродукту.
Mechanical methods (pressure homogenization, bead milling, etc.)	Provide high efficiency of cell disruption; however, they are accompanied by significant shear stress and local overheating, which increases the risk of protein denaturation and activation of proteolysis. As a result of intensive mechanical impact, the obtained extract usually contains a large amount of cell debris, nucleic acids, and membrane fragments, which may complicate further purification steps and affect the quality of the final bioproduct.
Кавітаційні методи (ультразвук, гідродинамічна кавітація)	Кавітаційні процеси під час ультразвукового чи гідродинамічного лізису супроводжуються утворенням бульбашок, які під час колапсу створюють локальні зони підвищеної температури та генерують реактивні радикали. За надмірної інтенсивності такого впливу можливе ушкодження термолабільних сполук, зокрема вітамінів, окремих пептидів і поліфенольних компонентів. Водночас за оптимально підібраних режимів кавітації забезпечується ефективне вилучення ліпідів та інших гідрофобних молекул із мінімальною зміною їхнього складу, що сприяє збереженню характерного профілю жирних кислот у кінцевому екстракті.
Cavitation methods (ultrasound, hydrodynamic cavitation)	Cavitation processes during ultrasonic or hydrodynamic lysis are accompanied by the formation of bubbles that, upon collapse, create local zones of elevated temperature and generate reactive radicals. With excessive intensity of such exposure, damage to thermolabile compounds is possible, including vitamins, certain peptides, and polyphenolic components. At the same time, under optimally selected cavitation conditions, efficient extraction of lipids and other hydrophobic molecules is ensured with minimal alteration of their composition, contributing to preservation of the characteristic fatty acid profile in the final extract.
Кріогенний лізис (кріоподрібнення, лізис при температурі від -80°C до -196°C)	Подрібнення, що здійснюється за температури близько -80°C або з використанням рідкого азоту, забезпечує мінімізацію теплового й окисдативного ушкодження біомолекул. Значно краще зберігаються леткі та термолабільні компоненти, а також структурні білки й пептиди, чутливі до дії температури та активності ферментів. Низька температура істотно пригнічує роботу ендогенних протеаз, що зменшує деградацію екзосом та ферментів і сприяє отриманню екстракту з більшою збереженістю функціонально важливих компонентів.
Cryogenic lysis (cryogrinding, lysis at temperatures from -80°C to -196°C)	Grinding performed at temperatures around -80°C or using liquid nitrogen ensures minimization of thermal and oxidative damage to biomolecules. Volatile and thermolabile components, as well as structural proteins and peptides sensitive to temperature and enzymatic activity, are preserved much better. Low temperature significantly suppresses the activity of endogenous proteases, which reduces degradation of exosomes and enzymes and contributes to obtaining an extract with greater preservation of functionally important components.
Ферментативний лізис	Характеризується високою селективністю, оскільки дає змогу цілеспрямовано руйнувати клітинну стінку або мембрану при мінімальному механічному навантаженні. Зменшується ризик механічного ушкодження білків та інших структурно чутливих компонентів. Водночас застосування лізисних ферментів зумовлює те, що у складі отриманого екстракту можуть залишатися самі ферменти чи їхні домішки, що потенційно впливає на подальші етапи аналітичного дослідження або очищення біомолекул.
Enzymatic lysis	It is characterized by high selectivity, as it enables targeted disruption of the cell wall or membrane with minimal mechanical stress. The risk of mechanical damage to proteins and other structurally sensitive components is reduced. At the same time, the use of lytic enzymes results in the possibility that the enzymes themselves or their impurities may remain in the obtained extract, which can potentially affect subsequent stages of analytical investigation or purification of biomolecules.

Продовження таблиці 3 / Continuation of Table 3

Хімічний лізис (детергенти, луги, солюбілізатори)	Забезпечує ефективне руйнування клітинних мембран і дозволяє швидко вивільнити широкий спектр внутрішньоклітинних компонентів. Проте застосування сильних лужних агентів або детергентів може призводити до повної денатурації білків, що істотно знижує їхню функціональну цінність. Додатковою проблемою є можливе збереження залишкових реагентів у матриці екстракту: детергенти та інші хімічні сполуки нерідко виявляються токсичними для клітин, здатними модифікувати поверхню біоматеріалу, змінювати активність ферментів і впливати на імуногенність, що ускладнює подальше використання отриманого біопродукту.
Chemical lysis (detergents, alkalis, solubilizers)	Ensures effective disruption of cell membranes and allows rapid release of a wide range of intracellular components. However, the use of strong alkaline agents or detergents may lead to complete protein denaturation, significantly reducing their functional value. An additional problem is the possible retention of residual reagents in the extract matrix: detergents and other chemical compounds are often toxic to cells, capable of modifying the surface of biomaterials, altering enzyme activity, and affecting immunogenicity, which complicates further use of the obtained bioproduct.

Загалом проведений аналіз свідчить, що вибір методу лізису є визначальним чинником формування молекулярного профілю кріоекстрактів, оскільки кожен підхід по-різному впливає на збереженість структурних білків, ферментів, мембранних компонентів, ліпідів, пептидів та низькомолекулярних метаболітів. Механічні й кавітаційні технології забезпечують високий вихід біоматеріалу, проте супроводжуються ризиками термомеханічного ушкодження та генерації значної кількості домішок. Ферментативні та хімічні методи дають змогу працювати за м'якіших умов, але потребують ретельного контролю домішок ферментів або залишкових реагентів. Натомість кріогенний лізис продемонстрував найбільш сприятливий профіль щодо збереження біологічно активних компонентів, мінімізації автолізу та стабільності нативної структури молекул, що робить його оптимальним варіантом для отримання високоякісних кріоекстрактів.

З позицій стандартизації виробництва перевага кріогенного методу полягає в його здатності відтворювано формувати стабільний та прогнозований склад екстракту, мінімізуючи варіабельність між серіями та забезпечуючи високу відповідність до вимог біоактивності, чистоти й безпечності. Інші технології лізису можуть застосовуватися для специфічних завдань, проте потребують додаткових етапів оптимізації та контролю, зокрема щодо домішок, цілісності білків та регуляції окисних процесів. Таким чином, встановлені закономірності підтверджують, що кріогенний підхід є найперспективнішим з погляду отримання стандартизованих біопрепаратів із високим рівнем біологічної активності.

ВИСНОВКИ

Сучасні методи лізису клітин та кріогенні технології забезпечують високоефективне вивільнення внутрішньоклітинних компонентів із збереженням їх біологічної активності. Механізми кріопошкодження – фазові переходи ліпідів, осмотичні та механічні зміни – формують умови для отримання стандартизованих тканинних кріоекстрактів. Такі екстракти містять широкий спектр ендогенних регуляторних молекул, здатних модулювати репаративні, імунологічні та цитопротекторні процеси.

Системний аналіз механічних, фізичних, хімічних, ферментативних і мікрофлюїдних стратегій лізису показує необхідність їхнього точного підбору залежно від типу тканини та чутливості цільових молекул. Поєднання різних технологічних підходів забезпечує оптимальний

In general, the analysis shows that the choice of lysis method is a determining factor in the formation of the molecular profile of cryoextracts, since each approach has a different effect on the preservation of structural proteins, enzymes, membrane components, lipids, peptides, and low-molecular-weight metabolites. Mechanical and cavitation technologies provide a high yield of biomaterial, but are accompanied by risks of thermomechanical damage and the generation of a significant amount of impurities.

Enzymatic and chemical methods allow for milder conditions, but require careful control of enzyme impurities or residual reagents. Cryogenic lysis, on the other hand, has demonstrated the most favorable profile in terms of preserving biologically active components, minimizing autolysis, and maintaining the stability of the native structure of molecules, making it the optimal option for obtaining high-quality cryoextracts.

From the standpoint of production standardization, the advantage of the cryogenic method lies in its ability to reproducibly form a stable and predictable extract composition, minimizing variability between batches and ensuring high compliance with bioactivity, purity, and safety requirements. Other lysis technologies can be used for specific tasks, but require additional optimization and control steps, particularly with regard to impurities, protein integrity, and oxidation control. Thus, the established patterns confirm that the cryogenic approach is the most promising in terms of obtaining standardized biological products with a high level of biological activity.

CONCLUSIONS

Modern methods of cell lysis and cryogenic technologies ensure highly efficient release of intracellular components while preserving their biological activity. Cryodamage mechanisms – phase transitions of lipids, osmotic and mechanical changes – form conditions for obtaining standardized tissue cryoextracts. Such extracts contain a wide range of endogenous regulatory molecules capable of modulating reparative, immunological, and cytoprotective processes.

A systematic analysis of mechanical, physical, chemical, enzymatic, and microfluidic lysis strategies shows the need for their careful selection depending on the tissue type and sensitivity of the target molecules. The combination of different technological approaches provides

баланс між ефективністю руйнування мембрани та збереженням нативної структури біомакромолекул, що є критично важливим для формування високоякісних терапевтичних безклітинних продуктів.

Порівняння кріоекстрактів, секретому та інших безклітинних препаратів демонструє перспективність їхнього використання у регенеративній медицині як безпечної та стандартизованої альтернативи клітинній терапії. Біоактивні молекули цих препаратів здатні комплексно впливати на запалення, ангіогенез, ремоделювання тканин та відновлення функції після ушкодження. Подальші дослідження мають бути спрямовані на стандартизацію методів отримання, контроль складу й оцінку довгострокової ефективності.

Метод лізису є визначальним чинником формування молекулярної композиції та біологічної активності кріоекстрактів. Механічні й кавітаційні технології забезпечують високий вихід, але супроводжуються ризиками термомеханічного ушкодження та накопичення домішок. Ферментативні та хімічні методи є селективними, проте потребують контролю залишкових реагентів і ферментів, натомість кріогенний лізис забезпечує найкраще збереження нативної структури, мінімізацію ендогенної деградації й високу стабільність компонентів, що робить його найбільш придатним для отримання стандартизованих високоякісних кріоекстрактів із відтворюваними біологічними властивостями.

an optimal balance between the efficiency of membrane destruction and the preservation of the native structure of biomacromolecules, which is critical for the formation of high-quality cell-free therapeutic products.

A comparison of cryoextracts, secretions, and other cell-free preparations demonstrates their promise in regenerative medicine as a safe and standardized alternative to cell therapy. The bioactive molecules of these preparations are capable of comprehensively affecting inflammation, angiogenesis, tissue remodeling, and restoration of function after damage. Further research should be aimed at standardizing methods of obtaining, controlling the composition, and evaluating long-term effectiveness.

The lysis method is a determining factor in the formation of the molecular composition and biological activity of cryoextracts. Mechanical and cavitation technologies provide high yield but are accompanied by risks of thermomechanical damage and accumulation of impurities. Enzymatic and chemical methods are selective, but require control of residual reagents and enzymes, while cryogenic lysis provides the best preservation of the native structure, minimization of endogenous degradation, and high stability of components, making it most suitable for obtaining standardized highquality cryoextracts with reproducible biological properties

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Vatsa P., Negi R., Ansari U.A., Khanna V.K., Pant A.B. Insights of extracellular vesicles of mesenchymal stem cells: a prospective cell-free regenerative medicine for neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology*. 2022. Vol. 59, № 1. P. 459–474. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02603-7>
2. Ding Y., Li Y., Sun Z., Han X., Chen Y., Ge Y., Mao Z., Wang W. Cell-derived extracellular vesicles and membranes for tissue repair. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021. Vol. 19, № 1. P. 368. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01113-x>
3. Cottle C., Porter A.P., Lipat A., Turner-Lyles C., Nguyen J., Moll G., et al. Impact of cryopreservation and freeze-thawing on therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells and other common cellular therapeutics. *Current Stem Cell Reports*. 2022. Vol. 8, № 2. P. 72–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40778-022-00212-1>
4. Anisa I., Irfan Y. A brief review of current strategies and advances in cryopreservation techniques. *Advances in Biotechnology & Microbiology*. 2024. Vol. 18, № 1. P. 555978. DOI: <https://doi.org/10.19080/AIBM.2024.17.555978>
5. Grigorov E., Kirov B., Marinov M.B., Galabov V. Review of microfluidic methods for cellular lysis. *Micromachines (Basel)*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 498. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi12050498>
6. Wada O.Z., Rashid N., Wijten P., Thornalley P., McKay G., Mackey H.R. Evaluation of cell disruption methods for protein and coenzyme Q10 quantification in purple non-sulfur bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2024. Vol. 15. P. 1324099. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1324099>
7. Liu Y., Liu X., Cui Y., Yuan W. Ultrasound for microalgal cell disruption and product extraction: A review. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2022. Vol. 87. P. 106054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106054>
8. Asenjo J.A., Andrews B.A. Enzymatic cell lysis for product release. *Bioprocess Technology*. 1990. Vol. 9. P. 143–175.
9. Halchenko S.Ye. Extracts of cryopreserved xenogeneic organ fragments: production and biological effects. *Problems of Cryobiology*. 2005. Vol. 15, № 3. P. 403–406.
10. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Чиж М.О., Коморовський Р.Р., Бабаєва Г.Г., Матвієнко М.С. Кардіоселективність кріобіотехнологічних засобів у терапії серцево-судинних захворювань. *Вінниця: ТВОРИ*. 2025. С. 384. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
11. Trigo C.M., Rodrigues J.S., Camões S.P., Solá S., Miranda J.P. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: where do we stand? *Journal of Advanced Research*. 2025. Vol. 70. P. 103–124. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.05.004>

REFERENCES

1. Vatsa P., Negi R., Ansari UA, Khanna VK, Pant AB. Insights of extracellular vesicles of mesenchymal stem cells: a prospective cell-free regenerative medicine for neurodegenerative disorders. *Molecular Neurobiology*. 2022;59(1):459–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02603-7>
2. Ding Y, Li Y, Sun Z, Han X, Chen Y, Ge Y, et al. Cell-derived extracellular vesicles and membranes for tissue repair. *Journal of Nanobiotechnology*. 2021;19(1):368. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01113-x>
3. Cottle C, Porter AP, Lipat A, Turner-Lyles C, Nguyen J, Moll G, et al. Impact of cryopreservation and freeze-thawing on therapeutic properties of mesenchymal stromal/stem cells and other common cellular therapeutics. *Current Stem Cell Reports*. 2022;8(2):72–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40778-022-00212-1>
4. Anisa I, Irfan Y. A brief review of current strategies and advances in cryopreservation techniques. *Advances in Biotechnology & Microbiology*. 2024;18(1):555978. DOI: <https://doi.org/10.19080/AIBM.2024.17.555978>
5. Grigorov E, Kirov B, Marinov MB, Galabov V. Review of microfluidic methods for cellular lysis. *Micromachines (Basel)*. 2021;12(5):498. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi12050498>
6. Wada OZ, Rashid N, Wijten P, Thornalley P, McKay G, Mackey HR. Evaluation of cell disruption methods for protein and coenzyme Q10 quantification in purple non-sulfur bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1324099. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1324099>
7. Liu Y, Liu X, Cui Y, Yuan W. Ultrasound for microalgal cell disruption and product extraction: A review. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2022;87:106054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.106054>
8. Asenjo JA, Andrews BA. Enzymatic cell lysis for product release. *Bioprocess Technology*. 1990;9:143–75.
9. Halchenko SYe. Extracts of cryopreserved xenogeneic organ fragments: production and biological effects. *Problems of Cryobiology*. 2005;15(3):403–6.
10. Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO, Komorovskyi RR, Babaieva HH, Matvieienko MS. Cardiospecificity of cryobiotechnological agents in the therapy of cardiovascular diseases. *Vinnitsia: TVORY*; 2025;384. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
11. Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, Solá S, Miranda JP. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: where do we stand? *Journal of Advanced Research*. 2025;70:103–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.05.004>

12. González-González A., García-Sánchez D., Dotta M., Rodríguez-Rey J.C., Pérez-Campo F.M. Mesenchymal stem cells secretome: the cornerstone of cell-free regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*. 2020. Vol. 12, № 12. P. 1529–1552. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1529>
13. Zununi Vahed S., Hejazian S.M., Bakari W.N., Landon R., Gueguen V., Meddahi-Pellé A., et al. Milking mesenchymal stem cells: updated protocols for cell lysate, secretome, and exosome extraction, and comparative analysis of their therapeutic potential. *Methods*. 2025. Vol. 238. P. 40–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2025.03.004>
14. Гладких Ф.В. Протизапальні властивості диклофенаку натрію на тлі комбінованого застосування з криоконсервованим екстрактом плаценти в експерименті. *Проблеми кріобіології і кріомедицини*. 2021. Т. 31, № 4. С. 364–367. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>
15. Hladkykh F.V. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response (an experimental study). *Česká a Slovenská Farmacie*. 2021. Vol. 70, № 5. P. 179–185. DOI: <https://doi.org/10.5817/CSF2021-5-179>
16. Чиж М.О., Белочкіна І.В., Глоба В.Ю., Слета І.В., Михайлова І.П., Гладких, Ф.В. Ультразвукове дослідження серця щурів після експериментального ураження епінефрином та застосування ксеноекстракту серця. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, № 2. С. 185–197. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
17. Chouaib B., Haack-Sørensen M., Chaubron F., Cuisinier F., Collart-Dutilleul P.Y. Towards the standardization of mesenchymal stem cell secretome-derived product manufacturing for tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24. P. 12594. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>
18. Чиж М.О., Гальченко С.Є., Гладких Ф.В., Бизов В.В., Порога Л.А., Белочкіна І.В., та ін. Безклітинні криоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу : монографія. *Вінниця: Теори*. 2024. С. 264. DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>
19. Чиж М.О., Гальченко С.Є., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Бизов В.В., Порога Л.А., та ін. Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-сольових екстрактів криоконсервованих тканин : монографія. *Вінниця: Теори*. 2025. С. 296. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>
20. Shehadul Islam M., Aryasomayajula A., Selvaganapathy P.R. A review on macroscale and microscale cell lysis methods. *Micromachines (Basel)*. 2017. Vol. 8, № 3. P. 83. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi8030083>
21. Nan L., Jiang Z., Wei X. Emerging microfluidic devices for cell lysis: a review. *Lab on a Chip*. 2014. Vol. 14, № 6. P. 1060–1073. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3lc51133b>
22. Taskova R.M., Zorn H., Krings U., Bouws H., Berger R.G. A comparison of cell wall disruption techniques for the isolation of intracellular metabolites from *Pleurotus* and *Lepista* sp. *Zeitschrift für Naturforschung C – Journal of Biosciences*. 2006. Vol. 61, № 5–6. P. 347–350. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-2006-5-608>
23. Ho C.W., Tan W.S., Yap W.B., Ling T.C., Tey B.T. Comparative evaluation of different cell disruption methods for the release of recombinant hepatitis B core antigen from *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2008. Vol. 13. P. 577–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12257-008-0020-9>
24. Anand H., Balasundaram B., Pandit A.B., Harrison S.T.L. The effect of chemical pretreatment combined with mechanical disruption on the extent of disruption and release of intracellular protein from *E. coli*. *Biochemical Engineering Journal*. 2007. Vol. 35. P. 166–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.01.011>
25. Balasundaram B., Harrison S., Bracewell D.G. Advances in product release strategies and impact on bioprocess design. *Trends in Biotechnology*. 2009. Vol. 27, № 8. P. 477–485. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.04.004>
26. Capocelli M., Prisciandaro M., Lancia A., Musmarra D. Comparison between hydrodynamic and acoustic cavitation in microbial cell disruption. *Chemical Engineering Transactions*. 2014. Vol. 38. DOI: <https://doi.org/10.3303/CET1438003>
27. Lee A.K., Lewis D.M., Ashman P.J. Microalgal cell disruption by hydrodynamic cavitation for the production of biofuels. *Journal of Applied Phycology*. 2015. Vol. 27. P. 1881–1889. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10811-014-0483-3>
28. Byreddy A.R., Gupta A., Barrow C.J., Puri M. Comparison of cell disruption methods for improving lipid extraction from thraustochytrid strains. *Marine Drugs*. 2015. Vol. 13, № 8. P. 5111–5127. DOI: <https://doi.org/10.3390/md13085111>
29. Salazar O., Asenjo J.A. Enzymatic lysis of microbial cells. *Biotechnology Letters*. 2007. Vol. 29, № 7. P. 985–994. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10529-007-9345-2>
30. Berasaluce A., Matthys L., Mujika J., Antoñana-Díez M., Valero A., Agirregabiria M. Bead beating-based continuous flow cell
12. González-González A., García-Sánchez D., Dotta M., Rodríguez-Rey J.C., Pérez-Campo F.M. Mesenchymal stem cells secretome: the cornerstone of cell-free regenerative medicine. *World Journal of Stem Cells*. 2020;12(12):1529–52. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1529>
13. Zununi Vahed S., Hejazian SM, Bakari WN, Landon R, Gueguen V, Meddahi-Pellé A, et al. Milking mesenchymal stem cells: updated protocols for cell lysate, secretome, and exosome extraction, and comparative analysis of their therapeutic potential. *Methods*. 2025;238:40–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2025.03.004>
14. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium against the background of combined use with cryopreserved placenta extract in an experiment. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2021;31(4):364–7. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>
15. Hladkykh FV. The effect of meloxicam and cryopreserved placenta extract on initial inflammatory response (an experimental study). *Česká a Slovenská Farmacie*. 2021;70(5):179–85. DOI: <https://doi.org/10.5817/CSF2021-5-179>
16. Chyzh MO, Belochkina IV, Globa VYu, Sleta IV, Mikhailova IP, Hladkykh FV. Ultrasound examination of rat hearts after experimental epinephrine-induced damage and the application of heart xenoextract. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(2):185–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-06>
17. Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the standardization of mesenchymal stem cell secretome-derived product manufacturing for tissue regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:12594. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>
18. Chyzh MO, Halchenko SYe, Hladkykh FV, Byzov VV, Rohoza LA, Belochkina IV, et al. Cell-free cryopreserved biological agents: production technology and composition determination. *Vinnitsia: TVORY*. 2024;264. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2024.1>
19. Chyzh MO, Halchenko SYe, Hladkykh FV, Liadova TI, Byzov VV, Rohoza LA, et al. Metabolic, regenerative and immunological properties of water-salt extracts of cryopreserved tissues. *Vinnitsia: TVORY*. 2025;296. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.5>
20. Shehadul Islam M, Aryasomayajula A, Selvaganapathy PR. A review on macroscale and microscale cell lysis methods. *Micromachines (Basel)*. 2017;8(3):83. DOI: <https://doi.org/10.3390/mi8030083>
21. Nan L, Jiang Z, Wei X. Emerging microfluidic devices for cell lysis: a review. *Lab on a Chip*. 2014;14(6):1060–73. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3lc51133b>
22. Taskova RM, Zorn H, Krings U, Bouws H, Berger RG. A comparison of cell wall disruption techniques for the isolation of intracellular metabolites from *Pleurotus* and *Lepista* sp. *Zeitschrift für Naturforschung C – Journal of Biosciences*. 2006;61(5–6):347–50. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-2006-5-608>
23. Ho CW, Tan WS, Yap WB, Ling TC, Tey BT. Comparative evaluation of different cell disruption methods for the release of recombinant hepatitis B core antigen from *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*. 2008;13:577–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12257-008-0020-9>
24. Anand H, Balasundaram B, Pandit AB, Harrison STL. The effect of chemical pretreatment combined with mechanical disruption on the extent of disruption and release of intracellular protein from *E. coli*. *Biochemical Engineering Journal*. 2007;35:166–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bej.2007.01.011>
25. Balasundaram B, Harrison S, Bracewell DG. Advances in product release strategies and impact on bioprocess design. *Trends in Biotechnology*. 2009;27(8):477–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2009.04.004>
26. Capocelli M, Prisciandaro M, Lancia A, Musmarra D. Comparison between hydrodynamic and acoustic cavitation in microbial cell disruption. *Chemical Engineering Transactions*. 2014;38. DOI: <https://doi.org/10.3303/CET1438003>
27. Lee AK, Lewis DM, Ashman PJ. Microalgal cell disruption by hydrodynamic cavitation for the production of biofuels. *Journal of Applied Phycology*. 2015;27:1881–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10811-014-0483-3>
28. Byreddy AR, Gupta A, Barrow CJ, Puri M. Comparison of cell disruption methods for improving lipid extraction from thraustochytrid strains. *Marine Drugs*. 2015;13(8):5111–27. DOI: <https://doi.org/10.3390/md13085111>
29. Salazar O, Asenjo JA. Enzymatic lysis of microbial cells. *Biotechnology Letters*. 2007;29(7):985–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10529-007-9345-2>
30. Berasaluce A, Matthys L, Mujika J, Antoñana-Díez M, Valero A, Agirregabiria M. Bead beating-based continuous flow cell lysis

- lysis in a microfluidic device. *RSC Advances*. 2015. Vol. 5. P. 22350–22355. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA01251A>
31. Tsougeni K., Papadakis G., Gianneli M., Grammoustianou A., Constantoudis V., Dupuy B., et al. Plasma nanotextured polymeric lab-on-a-chip for highly efficient bacteria capture and lysis. *Lab on a Chip*. 2016. Vol. 16, № 1. P. 120–131. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5lc01217a>
32. Buser J.R., Zhang X., Byrnes S.A., Ladd P.D., Heiniger E.K., Wheeler M.D., et al. A disposable chemical heater and dry enzyme preparation for lysis and extraction of DNA and RNA from microorganisms. *Analytical Methods*. 2016. Vol. 8, № 14. P. 2880–2886. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ay00107f>
33. Kashyap A., Autebert J., Delamarche E., Kaigala G.V. Selective local lysis and sampling of live cells for nucleic acid analysis using a microfluidic probe. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6. P. 29579. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep29579>
34. Huang S.H., Hung L.Y., Lee G.B. Continuous nucleus extraction by optically-induced cell lysis on a batch-type microfluidic platform. *Lab on a Chip*. 2016. Vol. 16, № 8. P. 1447–1456. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5lc01284h>
35. Quinn P.J. A lipid-phase separation model of low-temperature damage to biological membranes. *Cryobiology*. 1985. Vol. 22, № 2. P. 128–146. DOI: [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(85\)90167-1](https://doi.org/10.1016/0011-2240(85)90167-1)
36. Crowe J.H., Tablin F., Tsvetkova N., Oliver A.E., Walker N., Crowe L.M. Are lipid phase transitions responsible for chilling damage in human platelets? *Cryobiology*. 1999. Vol. 38, № 3. P. 180–191. DOI: <https://doi.org/10.1006/cryo.1998.2137>
37. Upadhyay V.R., Ramesh V., Dewry R.K., Kumar G., Raval K., Patoliya P. Implications of cryopreservation on structural and functional attributes of bovine spermatozoa: an overview. *Andrologia*. 2021. Vol. 53, № 8. P. e14154. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.14154>
38. Williams W.P. Cold-induced lipid phase transitions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1990. Vol. 326, № 1237. P. 555–567. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.1990.0031>
39. Drobnis E.Z., Crowe L.M., Berger T., Anchordoguy T.J., Overstreet J.W., Crowe J.H. Cold shock damage is due to lipid phase transitions in cell membranes: a demonstration using sperm as a model. *Journal of Experimental Zoology*. 1993. Vol. 265, № 4. P. 432–437. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1402650413>
40. Henkelman S., Lagerberg J.W., Graaff R., Rakhorst G., Van Oeveren W. The effects of cryopreservation on red blood cell rheologic properties. *Transfusion*. 2010. Vol. 50, № 11. P. 2393–2401. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02730.x>
41. Chang T., Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science (Weinheim)*. 2021. Vol. 8, № 6. P. 2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
42. Hoffmann N.E., Bischof J.C. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002. Vol. 60, № 2 (Suppl. 1). P. 40–49. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01683-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01683-7)
43. Huebinger J., Han H.M., Hofnagel O., Vetter I.R., Bastiaens P.I., Grabenbauer M. Direct measurement of water states in cryopreserved cells reveals tolerance toward ice crystallization. *Biophysical Journal*. 2016. Vol. 110, № 4. P. 840–849. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.09.029>
44. Pegg D.E. The relevance of ice crystal formation for the cryopreservation of tissues and organs. *Cryobiology*. 2010. Vol. 60, № 3 (Suppl.). P. S36–S44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2010.02.003>
45. Gao D., Critser J.K. Mechanisms of cryoinjury in living cells. *ILAR Journal*. 2000. Vol. 41, № 4. P. 187–196. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.41.4.187>
46. Jin B., Seki S., Paredes E., Qiu J., Shi Y., Zhang Z., et al. Intracellular ice formation in mouse zygotes and early morulae vs. cooling rate and temperature: experimental vs. theory. *Cryobiology*. 2016. Vol. 73, № 2. P. 181–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.07.014>
47. Mazur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology*. 1977. Vol. 14, № 3. P. 251–272. DOI: [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(77\)90175-4](https://doi.org/10.1016/0011-2240(77)90175-4)
48. Poisson J.S., Acker J.P., Briard J.G., Meyer J.E., Ben R.N. Modulating intracellular ice growth with cell-permeating small-molecule ice recrystallization inhibitors. *Langmuir*. 2019. Vol. 35, № 23. P. 7452–7458. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02126>
49. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. Vol. 18, № 9. P. 1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
50. Гладких Ф.В. Мезенхімальні стовбурові клітини: екзосоми та кондиціоновані середовища як інноваційні стратегії у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. *Клінічна та профілактична медицина України*. 2023. Т. 6 (28). С. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
51. Гладких Ф.В. Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал*. 2023. № 185 (4). С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>
- in a microfluidic device. *RSC Advances*. 2015;5:22350–5. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5RA01251A>
31. Tsougeni K., Papadakis G., Gianneli M., Grammoustianou A., Constantoudis V., Dupuy B., et al. Plasma nanotextured polymeric lab-on-a-chip for highly efficient bacteria capture and lysis. *Lab on a Chip*. 2016;16(1):120–31. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5lc01217a>
32. Buser JR, Zhang X, Byrnes SA, Ladd PD, Heiniger EK, Wheeler MD, et al. A disposable chemical heater and dry enzyme preparation for lysis and extraction of DNA and RNA from microorganisms. *Analytical Methods*. 2016;8(14):2880–6. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6ay00107f>
33. Kashyap A, Autebert J, Delamarche E, Kaigala GV. Selective local lysis and sampling of live cells for nucleic acid analysis using a microfluidic probe. *Scientific Reports*. 2016;6:29579. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep29579>
34. Huang SH, Hung LY, Lee GB. Continuous nucleus extraction by optically-induced cell lysis on a batch-type microfluidic platform. *Lab on a Chip*. 2016;16(8):1447–56. DOI: <https://doi.org/10.1039/c5lc01284h>
35. Quinn PJ. A lipid-phase separation model of low-temperature damage to biological membranes. *Cryobiology*. 1985;22(2):128–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(85\)90167-1](https://doi.org/10.1016/0011-2240(85)90167-1)
36. Crowe JH, Tablin F, Tsvetkova N, Oliver AE, Walker N, Crowe LM. Are lipid phase transitions responsible for chilling damage in human platelets? *Cryobiology*. 1999;38(3):180–91. DOI: <https://doi.org/10.1006/cryo.1998.2137>
37. Upadhyay VR, Ramesh V, Dewry RK, Kumar G, Raval K, Patoliya P. Implications of cryopreservation on structural and functional attributes of bovine spermatozoa: an overview. *Andrologia*. 2021;53(8):e14154. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.14154>
38. Williams WP. Cold-induced lipid phase transitions. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 1990;326(1237):555–67. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.1990.0031>
39. Drobnis EZ, Crowe LM, Berger T, Anchordoguy TJ, Overstreet JW, Crowe JH. Cold shock damage is due to lipid phase transitions in cell membranes: a demonstration using sperm as a model. *Journal of Experimental Zoology*. 1993;265(4):432–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/jez.1402650413>
40. Henkelman S, Lagerberg JW, Graaff R, Rakhorst G, Van Oeveren W. The effects of cryopreservation on red blood cell rheologic properties. *Transfusion*. 2010;50(11):2393–401. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2010.02730.x>
41. Chang T, Zhao G. Ice inhibition for cryopreservation: materials, strategies, and challenges. *Advanced Science (Weinheim)*. 2021;8(6):2002425. DOI: <https://doi.org/10.1002/advs.202002425>
42. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002;60(2 Suppl. 1):40–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01683-7](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01683-7)
43. Huebinger J, Han HM, Hofnagel O, Vetter IR, Bastiaens PI, Grabenbauer M. Direct measurement of water states in cryopreserved cells reveals tolerance toward ice crystallization. *Biophysical Journal*. 2016;110(4):840–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2015.09.029>
44. Pegg DE. The relevance of ice crystal formation for the cryopreservation of tissues and organs. *Cryobiology*. 2010;60(3 Suppl.):S36–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2010.02.003>
45. Gao D, Critser JK. Mechanisms of cryoinjury in living cells. *ILAR Journal*. 2000;41(4):187–96. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.41.4.187>
46. Jin B, Seki S, Paredes E, Qiu J, Shi Y, Zhang Z, et al. Intracellular ice formation in mouse zygotes and early morulae vs. cooling rate and temperature: experimental vs. theory. *Cryobiology*. 2016;73(2):181–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2016.07.014>
47. Mazur P. The role of intracellular freezing in the death of cells cooled at supraoptimal rates. *Cryobiology*. 1977;14(3):251–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/0011-2240\(77\)90175-4](https://doi.org/10.1016/0011-2240(77)90175-4)
48. Poisson JS, Acker JP, Briard JG, Meyer JE, Ben RN. Modulating intracellular ice growth with cell-permeating small-molecule ice recrystallization inhibitors. *Langmuir*. 2019;35(23):7452–8. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02126>
49. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
50. Hladkykh FV. Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of patients with autoimmune diseases. *Clinical and Preventive Medicine of Ukraine*. 2023;6(28):121–30. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.3112/2616-4868.6.2023.15>
51. Hladkykh FV. Cell-free biological agents: focus on conditioned media of mesenchymal stem cells. *Odesa Medical Journal*. 2023;185(4):75–82. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>

52. Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б. Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
53. Beer L., Mildner M., Ankersmit H.J. Cell secretome-based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Annals of Translational Medicine*. 2017. Vol. 5, № 7. P. 170. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.50>
54. Docheva D., Popov C., Mutschler W., Schieker M. Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and the integrin system. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007. Vol. 11, № 1. P. 21–38. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00001.x>
55. Rüster B., Göttig S., Ludwig R.J., Bistrrian R., Müller S., Seifried E., et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood*. 2006. Vol. 108, № 12. P. 3938–3944. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-025098>
56. Teo G.S., Ankrum J.A., Martinelli R., Boetto S.E., Simms K., Sciuto T.E., et al. Mesenchymal stem cells transigrate between and through TNF- α -activated endothelial cells via leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells*. 2012. Vol. 30, № 11. P. 2472–2486. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1198>
57. Jiang W., Ma A., Wang T., Han K., Liu Y., Zhang Y., et al. Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac performance after acute myocardial ischemia in female rats. *Transplant International*. 2006. Vol. 19, № 7. P. 570–580. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00307.x>
58. Gneccchi M., Zhang Z., Ni A., Dzau V.J. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circulation Research*. 2008. Vol. 103, № 11. P. 1204–1219. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.176826>
59. Yu S., Kong D., Lu B., Pan Y., Zeng Z., Fu Y., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as cell-free therapeutics: mechanistic insights and engineering strategies for liver disease treatment. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025. Vol. 16, № 1. P. 652. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04747-y>
60. Eiró N., Sendon-Lago J., Seoane S., Bermúdez M.A., Lamelas M.L., Garcia-Caballero T., et al. Potential therapeutic effect of the secretome from human uterine cervical stem cells against cancer and stromal cells compared with adipose tissue stem cells. *Oncotarget*. 2014. Vol. 5, № 21. P. 10692–10708. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2530>
61. Bermudez M.A., Sendon-Lago J., Eiró N., Treviño M., Gonzalez F., Yebra-Pimentel E., et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015. Vol. 56, № 2. P. 983–992. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15859>
62. Bermudez M.A., Sendon-Lago J., Seoane S., Eiró N., Gonzalez F., Saa J., et al. Anti-inflammatory effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells in uveitis. *Experimental Eye Research*. 2016. Vol. 149. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.06.022>
63. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Engineering Part A*. 2012. Vol. 18, № 13–14. P. 1479–1489. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0325>
64. Kim D.K., Nishida H., An S.Y., Shetty A.K., Bartosh T.J., Prockop D.J. Chromatographically isolated CD63+CD81+ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2016. Vol. 113, № 1. P. 170–175. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1522297113>
65. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Communicative & Integrative Biology*. 2013. Vol. 6, № 6. P. e26631. DOI: <https://doi.org/10.4161/cib.26631>
66. Justewicz D.M., Shokes J.E., Reavis B., Boyd S.A., Burnette T.B., Halberstadt C.R., et al. Characterization of the human smooth muscle cell secretome for regenerative medicine. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2012. Vol. 18, № 10. P. 797–816. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2012.0054>
67. Su X., Upadhyay A., Tran S.D., Lin Z. Cell-free therapies: the use of cell extracts to mitigate irradiation-injured salivary glands. *Biology (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 305. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12020305>
68. Fang D., Hu S., Liu Y., Quan V.H., Seuntjens J., Tran S.D. Identification of the active components in bone marrow soup: a mitigator against irradiation-injury to salivary glands. *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 16017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep16017>
69. Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О. Характеристика антиульцерогенної активності криоекстракту плаценти при гострому та хронічному ураженні шлунка. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 1 (56). С. 62–68. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)
70. Кошурба І.В., Гладких Ф.В., Чиж М.О. Модуляція ліпопероксидації та енергетичного обміну в слизовій оболонці шлунка як механізм активності криоекстракту плаценти в загостренні стрес-індукованого ерозивно-виразкового ушкодження. *Гастроентерологія*. 2022. Т. 56, № 3. С. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503>
52. Matvieienko MS, Hladkykh FV, Oleksiuk OB. Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis. *The Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(13):84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
53. Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome-based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(7):170. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.50>
54. Docheva D, Popov C, Mutschler W, Schieker M. Human mesenchymal stem cells in contact with their environment: surface characteristics and the integrin system. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2007;11(1):21–38. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00001.x>
55. Rüster B, Göttig S, Ludwig RJ, Bistrrian R, Müller S, Seifried E, et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood*. 2006;108(12):3938–44. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-025098>
56. Teo GS, Ankrum JA, Martinelli R, Boetto SE, Simms K, Sciuto TE, et al. Mesenchymal stem cells transigrate between and through TNF- α -activated endothelial cells via leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells*. 2012;30(11):2472–86. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1198>
57. Jiang W, Ma A, Wang T, Han K, Liu Y, Zhang Y, et al. Intravenous transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac performance after acute myocardial ischemia in female rats. *Transplant International*. 2006;19(7):570–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2006.00307.x>
58. Gneccchi M, Zhang Z, Ni A, Dzau VJ. Paracrine mechanisms in adult stem cell signaling and therapy. *Circulation Research*. 2008;103(11):1204–19. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.176826>
59. Yu S, Kong D, Lu B, Pan Y, Zeng Z, Fu Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes as cell-free therapeutics: mechanistic insights and engineering strategies for liver disease treatment. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025;16(1):652. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04747-y>
60. Eiró N, Sendon-Lago J, Seoane S, Bermúdez MA, Lamelas ML, Garcia-Caballero T, et al. Potential therapeutic effect of the secretome from human uterine cervical stem cells against cancer and stromal cells compared with adipose tissue stem cells. *Oncotarget*. 2014;5(21):10692–708. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2530>
61. Bermudez MA, Sendon-Lago J, Eiró N, Treviño M, Gonzalez F, Yebra-Pimentel E, et al. Corneal epithelial wound healing and bactericidal effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(2):983–92. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15859>
62. Bermudez MA, Sendon-Lago J, Seoane S, Eiró N, Gonzalez F, Saa J, et al. Anti-inflammatory effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells in uveitis. *Experimental Eye Research*. 2016;149:84–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.06.022>
63. Osugi M, Katagiri W, Yoshimi R, Inukai T, Hibi H, Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Engineering Part A*. 2012;18(13–14):1479–89. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2011.0325>
64. Kim DK, Nishida H, An SY, Shetty AK, Bartosh TJ, Prockop DJ. Chromatographically isolated CD63+CD81+ extracellular vesicles from mesenchymal stromal cells rescue cognitive impairments after TBI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2016;113(1):170–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1522297113>
65. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Communicative & Integrative Biology*. 2013;6(6):e26631. DOI: <https://doi.org/10.4161/cib.26631>
66. Justewicz DM, Shokes JE, Reavis B, Boyd SA, Burnette TB, Halberstadt CR, et al. Characterization of the human smooth muscle cell secretome for regenerative medicine. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 2012;18(10):797–816. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2012.0054>
67. Su X, Upadhyay A, Tran SD, Lin Z. Cell-free therapies: the use of cell extracts to mitigate irradiation-injured salivary glands. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):305. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12020305>
68. Fang D, Hu S, Liu Y, Quan VH, Seuntjens J, Tran SD. Identification of the active components in bone marrow soup: a mitigator against irradiation-injury to salivary glands. *Scientific Reports*. 2015;5:16017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep16017>
69. Hladkykh FV, Koshurba IV, Chyzh MO. Characteristics of antiulcerogenic activity of placenta cryoextract in acute and chronic gastric lesions. *Modern Medical Technologies*. 2023;1(56):62–8. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10)
70. Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Modulation of lipid peroxidation and energy metabolism in the gastric mucosa as a mechanism of placenta cryoextract activity in the healing of stress-induced erosive-ulcerative lesions. *Gastroenterologiya*. 2022;56(3):149–55. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.3.2022.503>

71. Чиж М.О., Кошурба І.В., Марченко М.М., Гладких Ф.В., Белочкіна І.В. Гендерний детермінізм впливу кріоекстракту плаценти на гепатотропні ефекти езомепразолу, кларитроміцину та метронідазолу при хронічному ураженні печінки. *Сучасні медичні технології*. 2023. № 1 (56). С. 55–61. DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.9)
72. Na Y.K., Ban J.J., Lee M., Im W., Kim M. Wound healing potential of adipose tissue stem cell extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 485, № 1. P. 30–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.103>
73. Angeli F.S., Zhang Y., Sievers R., Jun K., Yim S., Boyle A., et al. Injection of human bone marrow and mononuclear cell extract into infarcted mouse hearts results in functional improvement. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2012. Vol. 6. P. 38–43. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874192401206010038>
74. Ryu J.H., Kim Y., Kim M.J., Park J., Kim J.W., Park H.S., et al. Membrane-free stem cell extract enhances blood-brain barrier integrity by suppressing NF- κ B-mediated activation of NLRP3 inflammasome in mice with ischemic stroke. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12, № 4. P. 503. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12040503>
75. Suleiman S., Di Fiore R., Cassar A., Formosa M.M., Schembri-Wismayer P., Calleja-Aguis J. Axolotl *Ambystoma mexicanum* extract induces cell cycle arrest and differentiation in human acute myeloid leukemia HL-60 cells. *Tumour Biology*. 2020. Vol. 42, № 9. P. 1010428320954735. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428320954735>
76. Nishikawa T., Maeda K., Nakamura M., Yamamura T., Sawada T., Mizutani Y., et al. Filtrated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell lysate ameliorates experimental acute colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021. Vol. 66, № 4. P. 1034–1044. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06359-3>
77. Michel G., Blery P., Henoux M., Guicheux J., Weiss P., Dugast E., et al. Bone marrow cell extract promotes the regeneration of irradiated bone. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 5. P. e0178060. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178060>
78. Choi J.M., Park H.S., He M.T., Kim Y.S., Kim H.Y., Lee A.Y., et al. Membrane-free stem cells and pyridoxal 5'-phosphate synergistically enhance cognitive function in Alzheimer's disease mouse model. *Antioxidants (Basel)*. 2022. Vol. 11, № 3. P. 601. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11030601>
79. Lee C.W., Hsiao W.T., Lee O.K. Mesenchymal stromal cell-based therapies reduce obesity and metabolic syndromes induced by a high-fat diet. *Translational Research*. 2017. Vol. 182. P. 61–74.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.11.003>
80. Wang P., Cui Y., Wang J., Liu D., Tian Y., Liu K., et al. Mesenchymal stem cells protect against acetaminophen hepatotoxicity by secreting regenerative cytokine hepatocyte growth factor. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022. Vol. 13, №1. P. 94. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02754-x>
81. Tran S.D., Liu Y., Xia D., Maria O.M., Khalili S., Wang R.W., et al. Paracrine effects of bone marrow soup restore organ function, regeneration, and repair in salivary glands damaged by irradiation. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, №4. P. e61632. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061632>
82. Abughanam G., Elkashty O.A., Liu Y., Bakkar M.O., Tran S.D. Mesenchymal stem cells extract-based therapy alleviates xerostomia and keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome-like disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, № 19. P. 4750. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194750>
83. Fang D., Su X., Liu Y., Lee J.C., Seuntjens J., Tran S.D. Cell extracts from spleen and adipose tissues restore function to irradiation-injured salivary glands. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018. Vol. 12, № 2. P. e1289–e1296. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2567>
84. Taranger C.K., Noer A., Sørensen A.L., Håkelién A.M., Boquest A.C., Collas P. Induction of dedifferentiation, genomewide transcriptional programming, and epigenetic reprogramming by extracts of carcinoma and embryonic stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2005. Vol. 16, № 12. P. 5719–5735. DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-06-0572>
85. Su X., Liu Y., Bakkar M., ElKashty O., El-Hakim M., Seuntjens J., Tran S.D. Labial stem cell extract mitigates injury to irradiated salivary glands. *Journal of Dental Research*. 2020. Vol. 99, № 3. P. 293–301. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034519898138>
86. Phosri S., Jangpromma N., Chang L.C., Tan G.T., Wongwiwatthanakukit S., Maijaroen S., et al. Siamese crocodile white blood cell extract inhibits cell proliferation and promotes autophagy in multiple cancer cell lines. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018. Vol. 28, № 6. P. 1007–1021. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1712.12002>
87. Argyropoulou A., Aliogiannis N., Trougakos I.P., Skaltsounis A.L. Natural compounds with anti-ageing activity. *Natural Product Reports*. 2013. Vol. 30, № 11. P. 1412–1437. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3np70031c>
88. Zhao F., Wang Z., Huang H. Physical cell disruption technologies for intracellular compound extraction from microorganisms. *Processes*. 2024. Vol. 12. P. 2059. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr12102059>
71. Chyzh MO, Koshurba IV, Marchenko MM, Hladkykh FV, Belochkina IV. Gender determinism of the influence of placenta cryoextract on the hepatotropic effects of esomeprazole, clarithromycin, and metronidazole in chronic liver injury. *Modern Medical Technologies*. 2023;1(56):55–61. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.9](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.9)
72. Na YK, Ban JJ, Lee M, Im W, Kim M. Wound healing potential of adipose tissue stem cell extract. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;485(1):30–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.103>
73. Angeli FS, Zhang Y, Sievers R, Jun K, Yim S, Boyle A, et al. Injection of human bone marrow and mononuclear cell extract into infarcted mouse hearts results in functional improvement. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2012;6:38–43. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874192401206010038>
74. Ryu JH, Kim Y, Kim MJ, Park J, Kim JW, Park HS, et al. Membrane-free stem cell extract enhances blood-brain barrier integrity by suppressing NF- κ B-mediated activation of NLRP3 inflammasome in mice with ischemic stroke. *Life (Basel)*. 2022;12(4):503. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12040503>
75. Suleiman S, Di Fiore R, Cassar A, Formosa MM, Schembri-Wismayer P, Calleja-Aguis J. Axolotl *Ambystoma mexicanum* extract induces cell cycle arrest and differentiation in human acute myeloid leukemia HL-60 cells. *Tumour Biology*. 2020;42(9):1010428320954735. DOI: <https://doi.org/10.1177/1010428320954735>
76. Nishikawa T, Maeda K, Nakamura M, Yamamura T, Sawada T, Mizutani Y, et al. Filtrated adipose tissue-derived mesenchymal stem cell lysate ameliorates experimental acute colitis in mice. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66(4):1034–44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06359-3>
77. Michel G, Blery P, Henoux M, Guicheux J, Weiss P, Dugast E, et al. Bone marrow cell extract promotes the regeneration of irradiated bone. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178060. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178060>
78. Choi JM, Park HS, He MT, Kim YS, Kim HY, Lee AY, et al. Membrane-free stem cells and pyridoxal 5'-phosphate synergistically enhance cognitive function in Alzheimer's disease mouse model. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(3):601. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11030601>
79. Lee CW, Hsiao WT, Lee OK. Mesenchymal stromal cell-based therapies reduce obesity and metabolic syndromes induced by a high-fat diet. *Translational Research*. 2017;182:61–74.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.11.003>
80. Wang P, Cui Y, Wang J, Liu D, Tian Y, Liu K, et al. Mesenchymal stem cells protect against acetaminophen hepatotoxicity by secreting regenerative cytokine hepatocyte growth factor. *Stem Cell Research & Therapy*. 2022;13(1):94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.11.003>
81. Tran SD, Liu Y, Xia D, Maria OM, Khalili S, Wang RW, et al. Paracrine effects of bone marrow soup restore organ function, regeneration, and repair in salivary glands damaged by irradiation. *PLoS One*. 2013;8(4):e61632. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061632>
82. Abughanam G, Elkashty OA, Liu Y, Bakkar MO, Tran SD. Mesenchymal stem cells extract-based therapy alleviates xerostomia and keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome-like disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(19):4750. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20194750>
83. Fang D, Su X, Liu Y, Lee JC, Seuntjens J, Tran SD. Cell extracts from spleen and adipose tissues restore function to irradiation-injured salivary glands. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018;12(2):e1289–96. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2567>
84. Taranger CK, Noer A, Sørensen AL, Håkelién AM, Boquest AC, Collas P. Induction of dedifferentiation, genomewide transcriptional programming, and epigenetic reprogramming by extracts of carcinoma and embryonic stem cells. *Molecular Biology of the Cell*. 2005;16(12):5719–35. DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-06-0572>
85. Su X, Liu Y, Bakkar M, ElKashty O, El-Hakim M, Seuntjens J, Tran SD. Labial stem cell extract mitigates injury to irradiated salivary glands. *Journal of Dental Research*. 2020;99(3):293–301. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034519898138>
86. Phosri S, Jangpromma N, Chang LC, Tan GT, Wongwiwatthanakukit S, Maijaroen S, et al. Siamese crocodile white blood cell extract inhibits cell proliferation and promotes autophagy in multiple cancer cell lines. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018;28(6):1007–21. DOI: <https://doi.org/10.4014/jmb.1712.12002>
87. Argyropoulou A, Aliogiannis N, Trougakos IP, Skaltsounis AL. Natural compounds with anti-ageing activity. *Natural Product Reports*. 2013;30(11):1412–37. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3np70031c>
88. Zhao F, Wang Z, Huang H. Physical cell disruption technologies for intracellular compound extraction from microorganisms. *Processes*. 2024;12:2059. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr12102059>

89. Khalid S., Chaudhary K., Amin S., Raana S., Zahid M., Naeem M., et al. Recent advances in the implementation of ultrasound technology for the extraction of essential oils from terrestrial plant materials: a comprehensive review. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2024. Vol. 107. P. 106914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106914>
90. Demesa A.G., Saavala S., Pöysä M., Koironen T. Overview and toxicity assessment of ultrasound-assisted extraction of natural ingredients from plants. *Foods*. 2024. Vol. 13, № 19. P. 3066. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13193066>
91. Rahman M.M., Hosano N., Hosano H. Recovering microalgal bioresources: a review of cell disruption methods and extraction technologies. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 9. P. 2786. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092786>
92. Liu H., Zeng F., Wang Q., Ou S., Tan L., Gu F. The effect of cryogenic grinding and hammer milling on the flavour quality of ground pepper (*Piper nigrum* L.). *Food Chemistry*. 2013. Vol. 141, № 4. P. 3402–3408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.052>
93. White L.J., Taylor A.J., Faulk D.M., Keane T.J., Saldin L.T., Reing J.E., et al. The impact of detergents on the tissue decellularization process: a ToF-SIMS study. *Acta Biomaterialia*. 2017. Vol. 50. P. 207–219. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.033>
94. Ghorbani F., Ekhtari M., Moeini Chaghervand B., Moradi L., Mohammadi B., Kajbafzadeh A.M. Detection of the residual concentration of sodium dodecyl sulfate in the decellularized whole rabbit kidney extracellular matrix. *Cell and Tissue Banking*. 2022. Vol. 23, № 1. P. 119–128. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-021-09921-z>
89. Khalid S., Chaudhary K., Amin S., Raana S., Zahid M., Naeem M., et al. Recent advances in the implementation of ultrasound technology for the extraction of essential oils from terrestrial plant materials: a comprehensive review. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2024;107:106914. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2024.106914>
90. Demesa AG, Saavala S, Pöysä M, Koironen T. Overview and toxicity assessment of ultrasound-assisted extraction of natural ingredients from plants. *Foods*. 2024;13(19):3066. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13193066>
91. Rahman MM, Hosano N, Hosano H. Recovering microalgal bioresources: a review of cell disruption methods and extraction technologies. *Molecules*. 2022;27(9):2786. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27092786>
92. Liu H, Zeng F, Wang Q, Ou S, Tan L, Gu F. The effect of cryogenic grinding and hammer milling on the flavour quality of ground pepper (*Piper nigrum* L.). *Food Chemistry*. 2013;141(4):3402–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.052>
93. White LJ, Taylor AJ, Faulk DM, Keane TJ, Saldin LT, Reing JE, et al. The impact of detergents on the tissue decellularization process: a ToF-SIMS study. *Acta Biomaterialia*. 2017;50:207–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.033>
94. Ghorbani F, Ekhtari M, Moeini Chaghervand B, Moradi L, Mohammadi B, Kajbafzadeh AM. Detection of the residual concentration of sodium dodecyl sulfate in the decellularized whole rabbit kidney extracellular matrix. *Cell and Tissue Banking*. 2022;23(1):119–28. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10561-021-09921-z>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частини досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір та вилучення даних, розширені комбінації ключових слів і логічних операторів.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження мають бути спрямовані на уточнення молекулярних механізмів криогенного ушкодження мембран та їхнього впливу на вивільнення регуляторних молекул. Потребує розвитку стандартизація протоколів криогенного лізису й отримання криоекстрактів із прогнозованим складом та стабільною біоактивністю. Важливим є порівняння різних технологій лізису щодо збереження пептидів і ліпідних сигнальних молекул, а також оптимізація параметрів заморожування. Перспективним напрямком залишається створення методів контролю якості та оцінка терапевтичної ефективності безклітинних криоконсервованих продуктів на моделях тканинної репарації.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee of Medical Journal Editors*). 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.

Limitations of the study

The authors of the manuscript consciously acknowledge that the limitations of this review are determined both by the previously defined scope of topics, time periods, and types of studies, as well as by the availability of sources. The search strategy covered PubMed, Clinical Key Elsevier, the Cochrane Library, the eBook Business Collection, and Google Scholar with specified indexing dates. The included works varied in design and methodological quality; in some studies, the risk of bias was elevated, and substantial inter-study variability of indicators persisted, which reduces the internal validity of the aggregated assessments and limits the generalizability of the conclusions to other populations and clinical contexts. To mitigate these influences, independent double screening and data extraction were applied, along with expanded combinations of keywords and logical operators.

Prospects for further research

Further studies should be directed toward clarifying the molecular mechanisms of cryogenic membrane damage and their impact on the release of regulatory molecules. The standardization of cryogenic lysis protocols and the production of cryoextracts with predictable composition and stable bioactivity requires further development. It is important to compare different lysis technologies regarding the preservation of peptides and lipid signaling molecules, as well as to optimize freezing parameters. A promising direction remains the development of quality-control methods and the evaluation of the therapeutic efficacy of cell-free cryopreserved products in tissue-repair models.

Conflict of interest

All authors have submitted to the editorial office a completed ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest (International Committee of Medical Journal Editors). The authors of the manuscript explicitly declare the absence of any actual or potential conflict of interest related to the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, or other organizations whose products, services, or financial support may be associated with the subject of the provided materials or that may have sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (*Committee on Publication Ethics*).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «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», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Студент Володимир Омелянович – аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; викладач Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; вул. Івана Миколайчука, буд. 9, м. Львів, Україна, 79059; медичний директор Товариства з обмеженою відповідальністю «Медичний центр 3D Діагностика», вул. Чернігівська, буд. 18, м. Львів, Україна, 79059;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com
mob.: +38 (098) 080-00-68

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that the preparation of the manuscript was carried out solely on the basis of openly published scientific sources. No personalized patient data or results of primary clinical or preclinical studies were used in this work. Therefore, obtaining approval from a bioethics committee was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and in line with international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly confirm that, during the course of the study and the preparation of this manuscript, they did not use any generative artificial intelligence tools or services for performing any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were carried out without the involvement of generative artificial intelligence and exclusively by the authors.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that primary medical documentation (medical records, outpatient charts, examination protocols, and results of laboratory and instrumental tests of specific patients) and statistical databases were not used in this work. All statements and generalizations are supported by references to original sources available in open access or through scientific library resources. Additional materials related to the source selection process or the details of the analytical methodology may be provided by the corresponding author upon a justified request.

Funding information

Funded by the State Budget of Ukraine. The article is part of the planned research project of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine: «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and viral-bacterial associations in the acute, prolonged, and chronic course of disease, and improvement of treatment strategies», state registration number 0123U105022, implementation period: 2023–2028; project supervisor – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Student Volodymyr Omelianovych – Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the 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; Lecturer of the Municipal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education»; 9 Ivana Mykolaychuka Str., Lviv, Ukraine, 79059; Medical Director of the Limited Liability Company «Medical 3D Diagnostics Centre»; 18 Chernihivska Str., Lviv, Ukraine, 79059;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com
tel.: +38 (098) 080-00-68

Внесок автора: концепція роботи, формування структури огляду, відбір тематичних джерел, формування основних розділів огляду, первинне написання та літературне редагування тексту.

Дробнер Ігор Гаррієвич – аспірант кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; завідувач відділення новоутворень грудної залози, шкіри, м'яких тканин і кісток Комунального некомерційного підприємства «Хмельницький протипухлинний центр» Хмельницької обласної ради, вул. Пілотська, буд. 1, м. Хмельницький, Україна, 29000;
e-mail: drobneri@gmail.com
mob.: +38 (050) 522-00-30

Внесок автора: формування наукової концепції, уточнення формулювання мети, розробка критеріїв відбору літератури, аналіз даних щодо механічних та фізичних методів лізису, участь у підготовці висновків.

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
mob.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: наукове керівництво роботою, критичний аналіз джерел, опрацювання матеріалів щодо кріогенного ушкодження мембран і механізмів льодоутворення, редагування тексту, формування остаточних висновків.

Лядов Данііл Артемович – аспірант кафедри молекулярної та 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: daniil.liadov.work@gmail.com
mob.: +38 (050) 555-24-48

Внесок автора: підбір і аналітичне опрацювання джерел з біофізичних аспектів лізису та кріопшкодження, формування розділу щодо фізичних методів лізису, технічне редагування рукопису.

Волобуєв Данііл Олексійович – аспірант кафедри молекулярної та 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: danalex999@ukr.net
mob.: +38 (099) 259-82-83

Внесок автора: пошук і опрацювання літератури, аналіз хімічних і ферментативних методів лізису, участь у написанні оглядових розділів, підготовка таблиць/схем, внесення редакційних правок.

Author's contribution: development of the concept of the review, formulation of its structure, selection of thematic literature sources, preparation of the main sections of the manuscript, primary drafting and literary editing of the text.

Drobner Ihor Harrievych – Postgraduate Student of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the 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; Head of the Department of Breast, Skin, Soft Tissue, and Bone Neoplasms of the Communal Non-Commercial Enterprise «Khmelnytskyi Regional Antitumor Center» of the Khmelnytskyi Regional Council; 1 Pilot Str., Khmelnytskyi, Ukraine, 29000;
e-mail: drobneri@gmail.com
tel.: +38 (050) 522-00-30

Author's contribution: refinement of the scientific concept, clarification of the aim of the review, development of literature selection criteria, analysis of data on mechanical and physical methods of cell lysis, contribution to the preparation of the conclusions.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the 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; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: scientific supervision of the work, critical appraisal of sources, analysis of literature on cryogenic membrane injury and ice-formation mechanisms, substantive editing of the manuscript, formulation of the final conclusions.

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: daniil.liadov.work@gmail.com
tel.: +38 (050) 555-24-48

Author's contribution: selection and analytical evaluation of literature on biophysical aspects of cell lysis and cryogenic damage, preparation of sections related to physical methods of cell disruption, technical editing of the manuscript.

Volobuev Daniil Oleksiirovych – Postgraduate Student of the Department of Molecular and Medical Biophysics, School of Radio Physics, 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: danalex999@ukr.net
tel.: +38 (099) 259-82-83

Author's contribution: literature search and analysis, evaluation of chemical and enzymatic methods of cell lysis, drafting of relevant review sections, preparation of tables and schemes, contribution to editorial revisions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
22.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-10>
УДК: 616.981.136-036.22-084:614.2



Лістеріоз як проблема в розрізі концепції «Єдине здоров'я»

Виноград Н.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>, e-mail: vynogradno@ukr.net

Стибель В.В.², <https://orcid.org/0000-0002-0285-6182>, e-mail: vstybel@ukr.net

Василишин З.П.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8120-6662>, e-mail: Zoryana624@gmail.com

Козак Л.П.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6835-2684>, e-mail: kozaklyudmyla@ukr.net

¹Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок
Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів, Львів, Україна

Listeriosis as a problem in the context of the «One Health» concept

Vynograd N.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6133-6841>, e-mail: vynogradno@ukr.net

Stybel V.V.², <https://orcid.org/0000-0002-0285-6182>, e-mail: vstybel@ukr.net

Vasylyshyn Z.P.¹, <https://orcid.org/0000-0002-8120-6662>, e-mail: Zoryana624@gmail.com

Kozak L.P.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6835-2684>, e-mail: kozaklyudmyla@ukr.net

¹State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives
of the State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

лістеріоз людини, «Єдине здоров'я»,
продовольча безпека, епідеміологічний
нагляд.

Для кореспонденції:

Виноград Наталія Олексіївна
Державне некомерційне підприємство
«Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра епідеміології;
вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів,
Україна, 79010;
e-mail: vynogradno@ukr.net

© Виноград Н.О., Стибель В.В.,
Василишин З.П., Козак Л.П., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Лістеріоз належить до спільних для людей і тварин інфекційних захворювань, що спричиняється *Listeria monocytogenes*. Медико-соціальне значення лістеріозу визначається високою летальністю хворих людей, зокрема вагітних і новонароджених, осіб похилого віку і з імунodefіцитними станами. Контроль проблеми лістеріозу у ветеринарії зумовлює значні економічні видатки на додаткові заходи безпеки харчового ланцюга.

Мета роботи – висвітлити сучасний стан проблеми лістеріозу в розрізі концепції «Єдине здоров'я» з огляду оцінювання ризиків ураження людей, продовольчої безпеки.

Матеріали та методи. Проведено пошук у наукометричних базах Scopus, Web of Science, MEDLINE/PubMed, Google Scholar (1995–2025) за термінами: «*L. monocytogenes*», «лістеріоз людини», «екосистема лістеріозу», «лістерії в харчовому ланцюгу», «лістерії у тваринництві», «концепція «Єдине здоров'я»». Проаналізовано державні та міжнародні директивні документи щодо лістеріозу. Використано аналітичний прийом для визначення медико-ветеринарного значення лістеріозу, програм і стратегій зменшення тягаря проблеми.

Результати. Спостерігається тенденція до зростання поширеності лістеріозу, розширення спектра чинників тваринного і рослинного походження передачі патогена до людей, що вимагає необхідності посилення контролю сировини і продуктів харчування. Інтенсифікація міждержавної торгівлі, неузгодженість регламентів контролю безпечності харчових продуктів у різних державах збільшує ризики виникнення епідемічних ускладнень, зумовлених *L. monocytogenes*. Відсутність вакцин для людей обмежує профілактику лістеріозу. Провідною ланкою впливу на епідемічний процес лістеріозу є продовольча безпека і мінімізація ризиків зараження людей. Міжсекторальна взаємодія потребує стандартизації на державному і міжнародному рівнях, удосконалення нормативних документів щодо оцінювання ризиків міждержавного поширення, здійснення розслідувань спалахів та реагування на них.

Висновки. Оптимізація контролю продовольчої безпеки і зниження тягаря лістеріозу з позицій концепції «Єдине здоров'я» потребують узгодження державних і міжнародних директивних документів, створення вакцин.

Для цитування:

Виноград Н.О., Стибель В.В., Василюшин З.П., Козак Л.П. Лістеріоз як проблема в розрізі концепції «Єдине здоров'я». Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2026. Т.34. № 1(58). С. 152-166. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-10>

Keywords:

human listeriosis, «One Health», food safety, epidemiological surveillance.

For correspondence:

Vynograd Nataliya Oleksiivna
State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University»
of the Ministry of Health of Ukraine,
Department of Epidemiology;
69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;
e-mail: vynogradno@ukr.net

© Vynograd N.O., Stybel V.V.,
Vasylyshyn Z.P., Kozak L.P., 2026

ABSTRACT

Background. Listeriosis belongs to infectious disease common to humans and animals, caused by *Listeria monocytogenes*. The medical and social significance of listeriosis is determined by its high mortality rate in affected people, including pregnant women and newborns, the elderly, and persons with immunodeficiencies. Controlling listeriosis in veterinary medicine leads to significant economic costs for implementing additional food chain safety measures.

Purpose – the aim of the work is to highlight the current state of the listeriosis problem in the context of the «One Health» concept with regard to risk assessment for human infection and food safety.

Materials and methods. A literature search was conducted in the scient metric databases Scopus, Web of Science, MEDLINE/PubMed, Google Scholar (1995–2025) using the terms: «*L. monocytogenes*», «human listeriosis», «listeriosis ecosystem», «*Listeria* in the food chain», «*Listeria* in livestock», «One Health concept». National and international regulatory documents on listeriosis were analyzed. Analytical methods were used to determine the medical and veterinary significance of listeriosis, as well as programs and strategies to reduce the disease burden.

Results. There is a growing trend in the prevalence of listeriosis, and expansion in the range of animal- and plant-derived agents of pathogen transmission to humans, requiring strengthened control over raw materials and food products. Intensification of international trade and inconsistency of food safety regulations among countries increase the risk of epidemics caused by *L. monocytogenes*. The absence of a human vaccine limits the prevention of listeriosis. The key factors influencing the listeriosis epidemic process are food security and minimizing human infection risks. Cross-sectoral collaboration requires standardization at national and international levels, improvement of regulatory documents for risk on assessment for transboundary spread, and implementation of outbreak investigations and response mechanisms.

Conclusions. Optimization of food safety control and reduction of the listeriosis burden from positions of the «One Health» concept require harmonization of national and international regulation documents and vaccine development.

FOR CITATION:

Vynograd NO, Stybel VV, Vasylyshyn ZP, Kozak LP. Listeriosis as a problem in the context of the «One Health» concept. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2026; 34(1(58)):152-166. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2026-58-10>

ВСТУП

Лістеріоз – сапрозооантропонозне інфекційне захворювання із множинними механізмами передачі збудника, яке спричиняють *Listeria monocytogenes*, зрідка у людей – *L. grayi*, у тварин – *L. ivanovii*, що маніфестує поліморфними клінічними проявами з ураженнями центральної нервової системи (ЦНС), розвитком сепсису. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), є одним з найактуальніших кишкових захворювань у цій групі у зв'язку з високими показниками летальності при інвазивних формах лістеріозу [1].

Listeria monocytogenes, *L. grayi* та *L. ivanovii* належать до підгрупи *Listeria sensu stricto*. Це грам-позитивні аспорогенні внутрішньоклітинні паличкоподібні бактерії, факультативні анаероби [2]. Антигенна структура представлена джгутиковими і соматичними антигенами, на підставі чого виділено 14 серотипів [3]. Сучасна класифікація за молекулярно-генетичними характеристиками об'єднує лістерії цих серотипів у чотири еволюційні лінії та п'ять генетичних груп: IIa (серовари 1/2a і 3a), IIb (серовари 1/2b і 3b),

INTRODUCTION

Listeriosis is a sapro-zoo-anthropo-notic infectious disease with multiple mechanisms of pathogen transmission, caused by *Listeria monocytogenes*, and less frequently by *L. grayi* in humans, and *L. ivanovii* in animals. It manifests with polymorphic clinical features involving the central nervous system (CNS) and the development of sepsis. According to the World Health Organization (WHO), it is the most relevant intestinal diseases due to the high mortality rate of invasive forms of listeriosis [1].

Listeria monocytogenes, *L. grayi*, and *L. ivanovii* belong to the *Listeria sensu stricto* subgroup. These are gram-positive, non-spore-forming rod-shaped, intracellular bacteria, facultative anaerobes [2]. Their antigenic structure includes flagellar and somatic antigens, forming 14 serotypes [3]. Modern molecular-genetic classification groups them into four evolutionary lineages and five genetic groups: IIa (serovars 1/2a and 3a), IIb (serovars 1/2b and 3b), IIc (serovars 1/2c and 3c), IVb (serovars 4b, 4d and 4e) and L (other serovars).

IIc (серовари 1/2с і 3с), IVb (серовари 4b, 4d і 4e) та L (інші серовари). Додатково за допомогою багатолуксусного секвенування виділено клональні комплекси (CC) та типи послідовностей (ST) [4]. Чотири клони: CC1, CC2, CC4 та CC6, – зазвичай викликають спорадичний або спалаховий лістеріоз у загальній популяції, а CC9 та CC121 – переважно спричиняють захворювання в імунодефіцитних осіб у разі споживання ними контамінованої їжі [5]. У випадках інфікування людей здебільше зустрічаються генотипи IVb, IIa та IIb, які спричиняють 90–95% верифікованих випадків лістеріозу, при цьому серотип IVb частіше пов'язаний з груповими захворюваннями [6].

Лістеріям притаманна висока резистентність до впливу чинників довкілля. Вони зберігають життєдіяльність в діапазоні від – 1 до + 45°C, з оптимумом росту + 30–37°C; за pH = 4,6–9,4; осмотичного градієнту – 0,9–0,99; NaCl – < 0,5–12. У той же час розмноження зупиняється, але без загибелі бактерій, за температури – 18°C, pH = 3,3–4,2; осмотичного градієнту < 0,90 і вмісту NaCl > 20 [7].

Встановлено, що резистентність лістерій до чинників довкілля визначається плазмідами [8], а профаги можуть прискорювати еволюцію *L. monocytogenes* з перевагою спроможностей до адаптації та виживання цих збудників у стресових умовах [9]. Слід зазначити, що вірулентність штамів суттєво різниться в залежності від джерела їх виділення і може коливатися в широкому діапазоні. Показано, що вірулентність лістерій визначається плазмідним профілем [10], останній також зумовлює стійкість до антибіотиків і дезінфектантів [11, 12].

Екосистемне поширення лістерій в абіотичних і біотичних об'єктах визначається їх стійкістю до впливу чинників середовища, спроможністю збереження і нагромадження мікроорганізму в довкіллі з утворенням біоплівки на різноманітних предметах. Основні компоненти екосистеми лістеріозу включають довкілля як резервуар *L. monocytogenes*, звідки мікроорганізм може поширитися до людей чи інших біотичних видів (рис. 1).

Multilocus sequencing typing identified clonal complexes (CC) and sequence types (ST) [4]. Four clones, CC1, CC2, CC4 and CC6, typically cause sporadic or outbreak-related listeriosis in the general population, while CC9 and CC121 mainly affect immunocompromised individuals through contaminated food [5]. Among human isolates, genogroups IVb, IIa and IIb account for 90–95% of confirmed cases, with IVb frequently associated with outbreaks [6].

Listeria species exhibit high environmental resistance. They remain viable from – 1 to + 45°C, with an optimum growth of + 30–37°C; at pH = 4.6–9.4; osmotic gradient – 0.9–0.99; NaCl – < 0.5–12. Growth ceases, but bacteria persist at – 18°C, pH = 3.3–4.2; osmotic gradient < 0.90 and NaCl > 20 [7].

Environmental resistance is plasmid-determined [8], while prophages may accelerate *L. monocytogenes* evolution, enhancing adaptation and survival under stress [9]. Virulence varies widely depending on isolation source. It has been shown that the virulence of *Listeria* is determined by the plasmid profile [10], them also determines resistance to antibiotics and disinfectants [11, 12].

The ecosystem distribution of *Listeria* in abiotic and biotic environments is facilitated environmental resilience and biofilms formation. The main ecosystem components of listeriosis include environmental reservoir of *L. monocytogenes*, from which the pathogen can spread to humans and other species (Fig. 1).

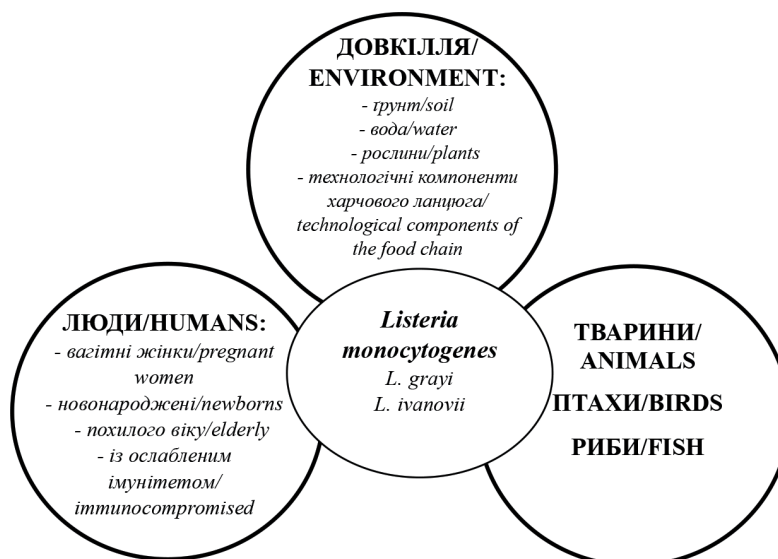


Рис. 1. Екосистемні компоненти лістеріозу людей і тварин
Fig. 1. Ecosystem components of human and animal listeriosis

Оскільки паразитарна система при лістеріозі охоплює багаточисельні абіотичні об'єкти довкілля, тварин, птахів, риб і людей, то для вирішення низки питань, що пов'язані зі здоров'ям і продовольчою безпекою населення, застосовуються принципи ВООЗ, які означені в концепції «Єдине здоров'я».

У рамках Організації Об'єднаних націй (ООН) створена чотиристороння коаліція за участі ВООЗ, Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (ФАО, що від *англ.* Food and Agriculture Organization), Програми ООН з навколишнього середовища (ЮНЕП, що від *англ.* United Nations Environmental Programme) та Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (МЄБ, від *англ.* World Organization for Animal Health) для формулювання і узгодження міжсекторальних підходів щодо зменшення загроз здоров'ю на межі взаємодії людина-тварина-екосистема, відомих і нових захворювань та розроблення довгострокового глобального плану дій для запобігання спалахам таких захворювань. Сформульовані в концепції підходи охоплюють сектори охорони здоров'я, ветеринарії та навколишнього середовища на національному, регіональному і глобальному рівнях щодо безпеки харчових продуктів та водних ресурсів, боротьби із зоонозними захворюваннями, спільними для людей і тварин та низку інших проблем [13].

Мета роботи – висвітлити сучасний стан проблеми лістеріозу крізь призму концепції «Єдине здоров'я» з огляду оцінювання ризиків ураження людей, продовольчої безпеки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На першому етапі проведено пошук в наукометричних базах PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar за наступними термінами: «*L. monocytogenes*», «лістеріоз людини», «поширеність лістеріозу», «екосистема лістеріозу», «лістерії в харчовому ланцюгу», «лістерії у тваринництві», «концепція «Єдине здоров'я»». Загалом було знайдено 782 першоджерела (огляди, статті), з яких після вивчення резюме були виключені публікації, що не відповідали меті дослідження. На другому етапі були обрані першоджерела для подальшого опрацювання, що характеризували сучасні відомості про таксономічні особливості лістерій, екосистемні компоненти, оцінювання ризиків контамінації довкілля й інфікування людей з урахуванням чинників передачі патогену. На третьому етапі опрацьовували повні тексти 244 відібраних за означеними критеріями першоджерел на відповідність для включення до переліку літератури та їх релевантність.

Отримана інформація була опрацьована аналітичними прийомами комплексного епідеміологічного методу для визначення медико-ветеринарного значення лістеріозу, тенденцій епізоотично-епідемічного процесів, програм і стратегій зменшення тягара проблеми у медицині та ветеринарії.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз літературних першоджерел засвідчив, що лістеріоз продовжує залишатися актуальною медичною проблемою сьогодення, оскільки входить у трійку кишкових захворювань людей з найвищою

Given the listeriosis parasitic system encompasses numerous abiotic and biotic elements – environment, animals, birds, fish and humans – the WHO principles outlined in the «One Health» concept are applied to address issues relating to human and food safety.

A quadripartite coalition formed under the United Nations (UN), involving WHO, FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), UNEP (United Nations Environmental Programme), and WOAH (World Organization for Animal Health), was established to coordinate cross-sectoral approaches to health threats reduce at the human-animal-ecosystem interface. This coalition develops a long-term global action plan to prevent emerging and re-emerging diseases. The concept integrates health, veterinary, and environmental sectors at national, regional, and global levels regarding food and water safety and zoonotic disease control [13].

Objective – to outline the current state of the listeriosis problem through the prism the «One Health» framework, focusing on risk assessment for human infection and food security.

MATERIALS AND METHODS OF THE RESEARCH

At the first stage, a search was conducted in the scientific databases PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar using the following terms: «*L. monocytogenes*», «human listeriosis», «prevalence of listeriosis», «listeriosis ecosystem», «Listeria in the food chain», «Listeria in animal husbandry», «One Health concept». In total, 782 primary sources (reviews, articles) were found, from which, after studying the abstracts, publications that did not meet the research objectives were excluded. At the second stage, primary sources for further processing were selected that characterized modern information about taxonomic features of Listeria, ecosystem components, and assessing the risks of environmental contamination and human infection, considering pathogen transmission factors were selected. At the third stage, the full texts of 244 primary sources selected according to the specified criteria were processed for suitability for inclusion in the list of literature and their relevance.

The obtained information was processed using analytical techniques of a comprehensive epidemiological method to determine the medical and veterinary significance of listeriosis, trends in epizootic and epidemic processes, and programs and strategies for reducing the burden of the problem in medicine and veterinary medicine.

RESULTS AND DISCUSSION

An analysis of literature sources has shown that listeriosis continues to be a relevant medical problem, as it is among the top of three intestinal diseases in humans with the highest mortality rate. Listeriosis is detected in all

летальністю. Лістеріоз виявляється в усіх країнах світу, особливо в економічно розвинених, де налагоджена його лабораторна діагностика. Щорічно на планеті реєструється декілька тисяч підтверджених випадків спорадичних захворювань, а також спалахи. Захворюваність людей коливається від 0,1 до 10 випадків на 1 млн осіб, в залежності від країни та регіону [14].

Найбільший у світі спалах лістеріозу в Південній Африці в 2017–2018 роках спричинив ураження людей з 1060 підтвердженими випадками та 216 випадками смерті та був пов'язаний із вживанням у їжу контамінованих м'ясних продуктів [15].

Лістеріоз людей виявляється в країнах Північної Америки: у США щорічно реєструється до 1600 випадків (0,24 на 100 тис. населення) на рік з летальністю до 27% [16], а в Канаді – близько 134 випадків інвазивного лістеріозу [17].

На європейському континенті більше хворих реєструється у Франції, країнах Північної Європи, Великобританії. Один з найбільших спалахів даного захворювання зареєстровано у Данії (травень–серпень 2014 року), де захворіли 92 людини, з яких померло 12 осіб, а чинником передачі були м'ясні сосиски [18]. Спалах лістеріозу в Європі у 2015–2018 роках був пов'язаний із замороженою кукурудзою та, можливо, іншими швидкозамороженими овочами, виробленими на угорській фабриці, що постачалися до понад 100 країн, і вразив 7 країн, внаслідок чого захворіло 47 людей, з яких дев'ять пацієнтів померли (рівень летальності 19%) [19].

Щорічно кількість випадків лістеріозу людей у Великобританії коливалася від 192 до 160 у 2013–2017 роках (0,24–0,3 випадки на 100 тисяч населення) [20], тоді як у Німеччині – 200–800 [21], де в окремі роки виникали спалахи. Так, у 2018–2019 роках спалах охопив 112 людей і був спричинений вживанням у їжу контамінованої кров'яної ковбаси [22]. В Іспанії у 2019 році виник спалах лістеріозу, найбільший в історії країни, що спричинив захворювання понад 200 людей, троє з яких померли [23].

В Україні переважно виявляється спорадична захворюваність людей на лістеріоз: 2010–2024 роках – 94 випадки, із них найбільше людей захворіло у 2012, 2023, 2024 роках (по 12 випадків), 11 – у 2017 році, 6 хворих померло, із них 4 – новонароджені діти (рис. 2). Слід зазначити, що спостерігалася 5-річна циклічність періодичності епідемічного процесу лістеріозу.

У 2025 році на Волині зафіксували спалах лістеріозу: захворіла молода жінка та двоє її передчасно народжених дітей із низькою масою тіла; усі троє були госпіталізовані у тяжкому стані, одна новонароджена дитина померла у ранньому періоді новонародженості, а друга – пізніше [24].

Відповідно до рекомендацій ВООЗ, розрізняють інвазивний та неінвазивний лістеріоз людини [14]. Слід зазначити, що у більшості країн переважно реєструвалися інвазивні форми лістеріозу людей (септицемія, лістеріоз вагітних зі смертю новонароджених, менінгіти, енцефаліти), тоді як неінвазивні (самообмежувальний фебрильний гастроентерит) не потрапляли до офіційної статистики, що не дозволяло оцінити тягар проблеми і раціонально запровадити заходи захисту від лістеріозу людей і тварин. Регламенти щодо лістеріозу людей викладені у галузевих нормативних документах [25].

countries worldwide, especially in economically developed ones, where laboratory diagnostic is established. Annually several thousand confirmed cases of sporadic disease, as well as outbreaks, are registered globally. The incidence in humans ranges from 0.1 to 10 cases per 1 million people, depending on the country and region [14].

The world's largest listeriosis outbreak in South Africa in 2017–2018 caused illness in 1060 confirmed cases and 216 deaths and was linked to the consumption of contaminated meat products [15].

Human listeriosis is detected in North American countries: the USA registers up to 1600 cases annually (0.24 per 100 thousand population) with a mortality rate of up to 27% [16], while Canada registers approximately 134 cases of invasive listeriosis [17].

On the European continent, more patients are registered in France, Northern European countries, and Great Britain. One of the largest outbreaks of this disease was recorded in Denmark (May–August 2014), where 92 people fell ill, of whom 12 died, and the transmission factor was meat sausages [18]. A listeriosis outbreak in Europe in 2015–2018 was linked to frozen corn and possibly other quick-frozen vegetables produced at a Hungarian factory, supplied to over 100 countries, and affected 7 countries, resulting in 47 cases of falling ill, 47 people became ill, of which nine patients died (case fatality rate 19%) [19].

Annually, the number of human listeriosis cases in the UK ranged from 192 to 160 between 2013–2017 (0.24–0.3 cases per 100,000 population [20]), while in Germany, it was 200–800 [21], where outbreaks occurred in certain years. For example, in 2018–2019, an outbreak affected 112 people and was caused by consuming contaminated black sausage [22]. In Spain in 2019, a listeriosis outbreak occurred, the largest in the country's history, causing illness in over 200 people, three of whom died [23].

In Ukraine, predominantly sporadic human listeriosis morbidity is detected: 94 cases between 2010–2024, with the largest number of people falling ill in 2012, 2023, and 2024 (12 cases each year), and 11 in 2017. Six patients died, 4 of whom were newborns children (Fig. 2). It should be noted that a 5-year cyclical in the periodicity of the listeriosis epidemic process was observed.

In 2025, a listeriosis outbreak was recorded in the Volyn region, in which a young woman and her two prematurely born, low-birth-weight infants fell ill; all three were hospitalized in serious condition, one newborn died in the early neonatal period, and the second one later [24].

According to WHO recommendations, invasive and non-invasive human listeriosis are distinguished [14]. It should be noted that in most countries, predominantly invasive forms of human listeriosis were registered (septicemia, listeriosis in pregnant women with neonatal death, meningitis, encephalitis), while non-invasive forms (self-limiting febrile gastroenteritis) did not enter in official statistics, which did not allow assessing the burden of the problem and rationally implementing protective measures against listeriosis in humans and animals. Regulations regarding human listeriosis are outlined in industry regulatory documents [25].

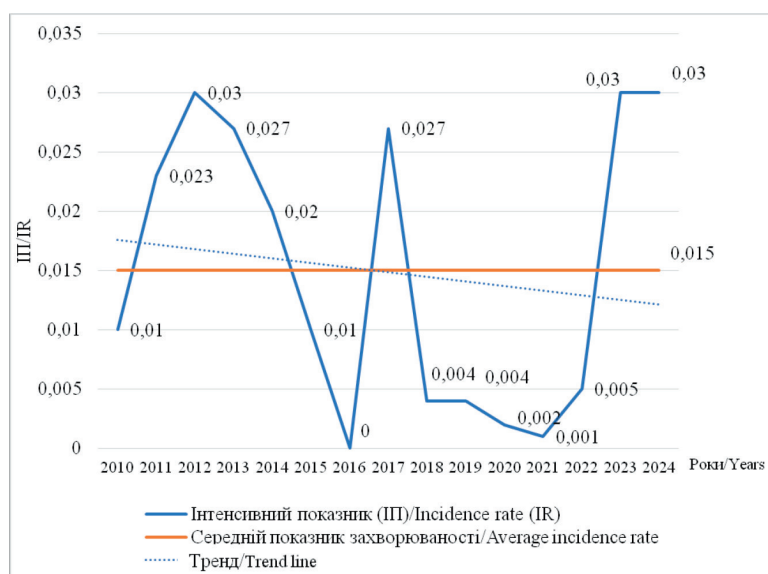


Рис. 2. Багаторічна динаміка захворюваності на лістеріоз в Україні на 100 тисяч населення (ф. 1)
Fig. 2. Long-term dynamics of listeriosis incidence in Ukraine per 100,000 population (form 1)

Особливу стурбованість викликають спалахи лістеріозу в закладах охорони здоров'я [26, 27]. За узагальненими даними, майже 10% верифікованих випадків лістеріозу людей виявлялися у вагітних і новонароджених. При цьому у вагітних мали місце викидні та мертвонароджуваність, з летальністю до 30% (60% у імунodefіцитних осіб), 54–90% – при вродженому лістеріозі, а на ранніх стадіях гестації у 15–23% – переривання вагітності. Лише у 5% вагітних із бактеріємією плід не уражався, тоді як у 70% спостерігалися захворювання новонароджених.

Епідемічні ускладнення зі спорадичними і груповими захворюваннями людей на лістеріоз, виявлення «гіпервірулентних» клонів лістерій, економічні втрати внаслідок лістеріозу в тваринництві та птахівництві, харчовій промисловості зумовили інтенсифікацію досліджень щодо вивчення екології, епідеміології та епізоотології лістеріозу, пошуку і запровадження нових методів виявлення збудників, розроблення стратегій захисту тварин і людей від лістерій. Запровадження молекулярно-генетичних методів (повногеномне секвенування, багатолучкове секвенування тощо) дозволило поглибити знання щодо екосистемних зв'язків і структури паразитарної системи лістеріозу, чинників передачі збудника, ризиків зараження людей і тварин, територій та групи ризику щодо цього сапронозу [28, 29]. У табл. 1 представлені основні епідеміологічні та епізоотичні характеристики лістеріозу людей і тварин/птахів.

Listeriosis outbreaks in healthcare facilities are of particular concern [26, 27]. According to generalized data, almost 10% of verified human listeriosis cases were detected in pregnant women and newborns. In pregnant women, miscarriages and stillbirths occurred, with a mortality rate of up to 30% (60% in immunodeficient individuals), 54–90% in congenital listeriosis, and in the early stages of gestation in 15–23% resulted in pregnancy termination. In only 5% of pregnant women with bacteremia was the fetus unaffected, while 70% newborn diseases were observed.

Epidemic complications with sporadic and group diseases human listeriosis cases, the detection of «hypervirulent» *Listeria* clones, and economic losses due to listeriosis in animal husbandry, poultry farming, and the food industry have led to the intensification of research into the ecology, epidemiology and epizootology of listeriosis, the search and implementation of new methods for detecting pathogens, and the development of strategies for protecting animals and people from *Listeria*. The introduction of molecular genetic methods (whole-genome sequencing, multi-locus sequencing, etc.) has allowed for a deeper understanding of the ecosystem links and structure of the parasitic system of listeriosis, the factors of pathogen transmission, the risks of infection for human and animals, and the territories and risk groups for this sapronosis [28, 29]. Table 1 presents the main epidemiological and epizootic characteristics of humans and animals/birds listeriosis.

Таблиця 1. Основні епідеміологічні та епізоотичні характеристики лістеріозу людей і тварин/птахів
Table 1. Main epidemiological and epizootic characteristics of humans and animals/birds listeriosis

Ознаки/прояви Signs/Manifestations	Лістеріоз людей Human Listeriosis	Лістеріоз тварин/птахів Animal/Bird Listeriosis
Резервуар збудника Reservoir of the pathogen	Ґрунт, вода Soil, water	Ґрунт, вода Soil, water
Джерела збудника Sources of the pathogen	Контаміновані продукти і вода, людина (рідко) Contaminated products and water, humans (rarely)	Контаміновані рослини і корми, ґрунт, вода, тварини/птахи Contaminated plants and feed, soil, water, animal/bird

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

Механізми передачі збудника Mechanisms of transmission of the pathogen	Фекально-оральний, повітряний, контактний, вертикальний тип Fecal-oral, airborne, contact, vertical route	Фекально-оральний, повітряний, контактний, трансмісивний Fecal-oral, airborne, contact, transmissible
Шляхи передачі збудника Routes of transmission of the pathogen	Харчовий, водний, повітряно-пиловий, контакт-но-побутовий Foodborne, waterborne, airborne, dust borne, contact	Харчовий, водний, контакт-но-побутовий, трансмісивний Foodborne, waterborne, contact, transmissible
Чинники передачі збудника Factors of transmission of the pathogen	Харчові продукти, заморожені для тривалого зберігання, готові до вживання без подальшого термічного оброблення (бутерброди), напої; середовище виробництва, транспортування, зберігання та реалізації їжі; пил Food products frozen for long-term storage, ready to eat without further heat treatment (sandwiches), drinks; environment of production, transportation, storage and sale of food; dust	Ґрунт, вода, рослини, корми (силос, сіно, зерно), підстилка, інвентар, обладнання (стелажі, конвеєри, апарати для нарізання силосу), сеча, випорожнення, молоко, навколоплідна рідина Soil, water, plants, feed (silage, hay, grain), litter, equipment, equipment (racks, conveyors, silage cutting machines), urine, feces, milk, amniotic fluid
Вхідні ворота збудника Entrance gate of the pathogen	Мигдалики, слизові очей, порожнини рота, дихальних шляхів, кишків, мікротравми шкіри Tonsils, mucous membranes of the eyes, oral cavity, respiratory tract, intestines, microtraumas of the skin	Мигдалики, слизові очей, порожнини рота, дихальних шляхів, кишків, мікротравми шкіри Tonsils, mucous membranes of the eyes, oral cavity, respiratory tract, intestines, microtraumas of the skin
Захворюваність Incidence	спорадична/епідемічна sporadic/epidemic	спорадична/ензоотична sporadic/enzootic
Сприйнятливість Susceptibility	До 20% осіб, що підпали під ризик зараження Висока в осіб груп ризику Up to 20% of people at risk of infection High in people at risk groups	Вища у молодого поголів'я тварин/птахів Higher in young livestock of animals/birds
Сезонність Seasonality	Липень–серпень–вересень July–August–September	Впродовж року Throughout the year
Інкубаційний період Incubation period	3–70 днів (2–4 тижні); внутрішньоутробна інфекція – до 30 днів 3–70 days (2–4 weeks); intrauterine infection – up to 30 days	7–30 днів 7–30 days
Клінічні форми Clinical forms	Ангінозно-септична (мононуклеозоподібний синдром) Окуло-гранулярна Септико-тифозна Лістеріоз ЦНС (гнійний менінгіт, менінгоенцефаліт, енцефаліт, арахноїдит, інтрамедулярні абсцеси) Лістеріоз вагітних Септико-гранулематозна (сепсис новонароджених) Angin septic (mononucleosis-like syndrome) Oculo-granular Septic typhoid CNS listeriosis (purulent meningitis, meningoen- cephalitis, arachnoiditis, intramedullary abscesses) Listeriosis of pregnant women Septic granulematous (neonatal sepsis)	Лістеріоз нервової системи Септична Атипова Безсимптомна Listeriosis of the nervous system Septic Atypical Asymptomatic
Лістеріоз без клінічних проявів Listeriosis without clinical manifestations	5–6%	До 50% Up to 50%
Летальність Mortality	20–40%	Птиця – до 40% Велика рогата худоба – до 30% Вівці – 32,3% Poultry – up to 40% Cattle – up to 30% Sheep – 32,3%
Групи ризику	<i>Медичні:</i> вагітні, новонароджені діти, особи похилого віку, хворі з імунodefіцитними станами. <i>Професійні:</i> фермери, ветеринари, птахівники, працівники лабораторій переробної харчової промисловості. <i>Соціально-поведінкові:</i> особи чоловічої статі понад 60 років, недотримання гігієнічних навичок. <i>Етнічні:</i> вживання у їжу термічно необробленого м'яса, риби	Тварини/птахи під дією гострих і хронічних стресових чинників

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

Risk groups	<i>Medical:</i> pregnant women, newborns, the elderly, patients with immunodeficiency states. <i>Occupational:</i> farmers, veterinarians, poultry farmers, laboratory workers, food processing industry. <i>Socio-behavioral:</i> males over 60 years old, lack of hygiene skills. <i>Ethnic:</i> consumption and eating of uncooked meat, fish	Animals/birds exposed to acute and chronic stressors
Чинники ризику	Надзвичайні ситуації. Зараження високо вірулентними штамами, висока інфекційна доза, порушення технології приготування/зберігання їжі.	Порушення технологічних параметрів мікроклімату та зоогігієнічних норм годівлі, напування та утримання тварин/птиць, недотримання термінів та технологічних процесів
Risk factors	Emergency situations. Infection with highly virulent strains, high infectious dose, violation of food preparation/storage technology	Violation of technological parameters of the microclimate and zoohygienic standards of feeding, watering and keeping animals/birds, failure to comply with deadlines and technological processes

Фундаментальні дослідження лістеріозу тварин в Україні проведені групою науковців, які з'ясували рівень його поширеності в тваринництві та довкіллі. За даними мікробіологічного моніторингу біологічного і патологічного матеріалу від тварин (велика рогата худоба (ВРХ), дрібна рогата худоба (ДРХ), свині), хутрових звірів, птиці та кормів було показано циркуляцію лістерій у Житомирській, Київській, Сумській та Черкаській областях серед свиней, ВРХ, ДРХ і птиць, а також збудник було виділено з кормів [30]. Запроваджені в Україні національні стандарти щодо боротьби з лістеріозом в птицеводстві, тваринництві узгоджені з міжнародними директивними документами ФАО, ЮНЕП, МСЗ щодо цього захворювання [31].

Зміна знань щодо резервуару лістерій, яким тривалий час вважалися різні види тварин, на те, що резервуаром є об'єкти довкілля: ґрунт, вода, – визначила нові підходи щодо зменшення тягаря проблеми в цілому. Постали нові завдання для запобігання поширенню цього патогену контамінованими рослинами, що використовуються у харчових ланцюгах людей, тварин, риб, молюсків. Потребували вирішення питання щодо нових підходів попередження формування біоплівки *L. monocytogenes* на устаткуванні й технологічному обладнанні на всіх етапах виробництва харчових продуктів [32, 33].

Комплексне вивчення лістеріозу розкрило значення цих збудників як проблеми для здоров'я свійських, домашніх, диких тварин і птиць, нових аспектів патології людей, а також проблем контамінованого довкілля, що стало підґрунтям у формуванні нових політик і стратегій на збереження природного біорозмаїття, створення і узгодження національних і міжнародних стратегій продовольчої безпеки [34].

Ключовими моментами заходів захисту здоров'я людей і тварин були напрацювання рекомендацій щодо безпеки на усіх технологічних етапах харчового ланцюга. Основними напрямками стало розроблення методів, спрямованих на недопущення контамінації продуктів довготривалого зберігання, зокрема, тих що зберігаються з використанням холодильного обладнання. Провідними були визначені заходи, спрямовані на мікробіологічний контроль, з тим, щоби не допустити перевищення в продукції інфекційної дози

Fundamental studies of animal listeriosis in Ukraine were conducted by a group of scientists who determined the level of its prevalence in animal husbandry and the environment. According to microbiological monitoring of biological and pathological material from animals (cattle (cattle), small cattle (small cattle), pigs), fur animals, poultry and feed, the circulation of *Listeria* in Zhytomyr, Kyiv, Sumy and Cherkasy regions among pigs, cattle, small cattle and birds was shown, and the pathogen was also isolated from feed [30]. National standards for the control of listeriosis in poultry and livestock introduced in Ukraine are consistent with international directive documents of FAO, UNEP, WHO on this disease [31].

Changing knowledge about the reservoir of *Listeria*, which was long considered to be various animal species, to the fact that the reservoir is environmental objects: soil, water, – has determined new approaches to reducing the burden of the problem as a whole. New tasks have arisen to prevent the spread of this pathogen from contaminated plants used in the food chains of humans, animals, fish, mollusks. The issue of new approaches to preventing the formation of *L. monocytogenes* biofilms on equipment and technological equipment at all stages of food production was required [32, 33].

A comprehensive study of listeriosis has revealed the importance of these pathogens as a health problem for domestic, domestic, wild animals and birds, new aspects of human pathology, as well as problems of a contaminated environment, which became the basis for the formation of new policies and strategies for the preservation of natural biodiversity, the creation and coordination of national and international food security strategies [34].

The key points of measures to protect human and animal health were the development of safety recommendations at all technological stages of the food chain. The main directions were the development of methods aimed at preventing contamination of long-term storage products, including those stored using refrigeration equipment. The leading measures were identified as those aimed at microbiological control in order to prevent the infectious dose of *Listeria* in products from exceeding (104 colony-forming units per 1 gram of product) and preventing contamination of work surfaces in food industry production [35].

лістерій (104 колонієутворюючих одиниць на один грам продукту) та попередження контамінації робочих поверхонь на виробництвах харчової промисловості [35].

Основним принципом безпечності харчових продуктів було визнано запровадження контролю від сировини до кінцевих продуктів споживання і за стандартами HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) [36]. Сучасна система управління безпекою харчових продуктів передбачає використання стандартів ISO 22000, що включають три напрямки: визначення ризиків і критичних контрольних точок, програм попередніх умов (гігієнічні регламенти) і належної практики виробництва (виробниче середовище) [37].

Важливим компонентом у захисті від поширення контамінованої лістеріями продукції стало створення системи RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) – швидкого оповіщення про харчові продукти та корми, про ризики для здоров'я, пов'язані з харчовими продуктами або кормами (рис. 3).

The main principle of food safety was recognized by the introduction of control from raw materials to final consumer products and according to the standards of the HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Points) [36]. The modern food safety management system involves the use of ISO 22000 standards, which include three areas: identification of risks and critical control points, programs of prerequisites (hygienic regulations) and good manufacturing practices (production environment) [37].

An important component in protecting against the spread of *Listeria*-contaminated products was the creation of the RASFF (Rapid Alert System for Food and Feed) system – a rapid notification of food and feed, of health risks associated with food or feed (Fig. 3)

Alert Number	Product Description	Category	Hazard	Date	Origin	Action	Severity
2025.9537	Soups, broths, sauces and...	food	Detection of <i>Listeria</i> in sauce	28 NOV 2025	France	alert notification	serious
2025.9480	Milk and milk products	food	Presence of <i>listeria</i> in pasteurized semi-thick cream	27 NOV 2025	France	alert notification	serious
2025.9444	Fish and fish products	food	<i>Listeria</i> Monocytogenes in salmon affumicato origine Polonia/ <i>Listeria</i> monocytogenes in smoked salmon from Poland	27 NOV 2025	Poland, Italy	alert notification	serious
2025.9431	Fish and fish products	food	<i>Listeria</i> monocytogenes on Smoked trout fillet from Türkiye via Germany	27 NOV 2025	Türkiye, Netherlands	alert notification	potentially serious
2025.9344	Cereals and bakery products	food	<i>Listeria</i> monocytogenes in overnight oats from Northern Ireland	25 NOV 2025	United Kingdom (Northern), Ireland	information notification for attention	serious

Рис. 3. Система швидкого оповіщення про харчові продукти та корми (RASFF) про ризики для здоров'я, пов'язані з харчовими продуктами або кормами при лістеріозі [38]
Fig. 3. Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) on health risks related to food or feed in listeriosis [38]

Досягнення у вивченні молекулярно-генетичних особливостей збудника, патогенетичних механізмів захворювання з урахуванням вірулентності патогенів стали не менш важливими з огляду захисту людей від ураження *L. monocytogenes*.

Так, багаторічні дослідження розширили знання щодо клінічних варіантів лістеріозу людей, зокрема виявили взаємозв'язок лістеріозу у невагітних осіб жіночої статі з переважним ураженням лістеріями серогрупи 1/2a та ST8, і при цьому спостерігалася висока летальність [39, 40].

Стандартизація праймерів для ПЛР-діагностики, що підвищило її результативність, та оптимізація протоколів клінічної діагностики інвазивного (сепсис, менінгіт, менінгоенцефаліт) та неінвазивного (фокальні інфекції) лістеріозу дозволили оптимізувати епідеміологічний нагляд за цим захворюванням в країнах ЄС і США [16, 18, 41].

В Україні лістеріоз теж підлягає офіційній реєстрації згідно з наказом МОЗ України 28.12.2015 № 905, але,

Achievements in the study of the molecular genetic features of the pathogen, pathogenetic mechanisms of the disease, taking into account the virulence of pathogens, have become no less important in terms of protecting people from infection with *L. monocytogenes*.

Thus, many years of research have expanded knowledge about the clinical variants of listeriosis in humans, in particular, they revealed the relationship of listeriosis in non-pregnant women with a predominant infection with *Listeria* serogroups 1/2a and ST8, and high mortality was observed [39, 40].

Standardization of primers for PCR diagnostics, which increased its effectiveness, and optimization of protocols for clinical diagnostics of invasive (sepsis, meningitis, meningoencephalitis) and non-invasive (focal infections) listeriosis allowed to optimize epidemiological surveillance of this disease in the EU and the USA [16, 18, 41].

In Ukraine, listeriosis is also subject to official registration according to the order of the Ministry of Health of Ukraine dated 28.12.2015 No. 905, but,

на жаль, критерії, за якими визначаються випадки лістеріозу стосуються лише інвазивних форм хвороби, і навіть ті не відповідають вже новим знанням щодо цього захворювання [42]. У разі перегляду наказу, на нашу думку, буде необхідно оновити інформацію щодо лістеріозу відповідно рекомендаціям ВООЗ.

Тривалий інкубаційний період при лістеріозі значно ускладнює здійснення епідеміологічних розслідувань випадків захворювань людей. Це також не дозволяє своєчасно запровадити протиепідемічні заходи і попередити нові випадки захворювань. Однак, верифікація випадків є важливою для оцінювання стану проблеми і пошуку нових підходів у стриманні негативних тенденцій динаміки епідемічного процесу.

Аналіз 129 спалахів у США: 1517 хворих, 1191 госпіталізація, 217 смертей, дозволив визначити основні продукти ризику поширення *L. monocytogenes* – свіжі овочі, молочні та м'ясні продукти. Це стало підставою для запровадження нових регламентів контролю харчового ланцюга. Зрозуміло, що не можливо оптимально контролювати приватний продовольчий сектор як у тваринництві, так і в рослинництві. Але розрахунок ризиків, у такому разі, свідчить про значне зниження ймовірності групових захворювань на лістеріоз, зі збереженням низького ризику спорадичних випадків [43].

Найдетальніший звіт про лістеріоз у 2023 році в країнах ЄС/ЄЕЗ був опублікований у 2025 році, який засвідчив про тенденції зростання проблеми. Детально охарактеризовано кількісні та якісні характеристики 2993 випадків захворювань людей, тенденції у розрізі країн, розподіл випадків за віком/статтю, зазначено високі показники госпіталізації (96,6%), летальності (19,6%). Тривожним залишається факт виявлення 107 випадків лістеріозу вагітних [18].

За даними офіційного звіту EFSA/ECDC (грудень 2025) в країнах ЄС у 2024 році продовжувала зростати захворюваність людей на лістеріоз, який зумовлював найвищу частку госпіталізацій (72%) та смертей (8%) серед харчових інфекцій [44].

У часи війни в нашій державі складно запровадити стандарти моніторингу і виявлення випадків лістеріозу, особливо неінвазивних форм хвороби. Однак варто визначити, що цьому також перешкоджає недостатня обізнаність медичних працівників, оскільки вже налагоджена і доступна специфічна діагностика лістеріозу. Покращенню стану проблеми могло би сприяти запровадження до протоколів лікування рекомендацій щодо специфічного обстеження пацієнтів, особливо із груп ризику, за синдромальним принципом, що притаманні лістеріозу.

ВИСНОВКИ

Зростання в останні десятиріччя уваги до лістеріозу як міжсекторальної проблеми дозволило оцінити її масштаби з позицій економічних, соціальних і екосистемних втрат у різних сферах функціонування держав. Зростання показників захворюваності людей на лістеріоз пов'язане також із покращенням верифікації у них інфекційних захворювань за рахунок впровадження стандартизованих методів лабораторної діагностики.

Ураження лістеріями тварин, птахів призводить до виникнення епізоотій з високою летальністю,

unfortunately, the criteria by which listeriosis cases are determined relate only to invasive forms of the disease, and even those do not correspond to new knowledge about this disease. [42]. In the event of the order revision, in our opinion, it will be necessary to update information on listeriosis in accordance with WHO recommendations.

The long incubation period for listeriosis significantly complicates the implementation of epidemiological investigations of cases of human diseases. This also does not allow for the timely introduction of anti-epidemic measures and the prevention of new cases of the disease. However, case verification is important for assessing of the problem state and finding new approaches to curbing negative trends in the dynamics of the epidemic process.

Analysis of 129 outbreaks in the USA: 1517 patients, 1191 hospitalizations, 217 deaths, allowed us to identify the main products at risk of spreading *L. monocytogenes* – fresh vegetables, dairy and meat products. This became the basis for the introduction of new food chain control regulations. It is clear that it is not possible to optimally control the private food sector in both animal husbandry and crop production. But the calculation of risks in this case indicates a significant decrease in the probability of group diseases of listeriosis, while maintaining a low risk of sporadic cases [43].

The most detailed report on listeriosis in 2023 in the EU/EEA countries was published in 2025, which indicated a growing trend in the problem. The quantitative and qualitative characteristics of 2993 cases of human disease, trends by country, distribution of cases by age/gender, high hospitalization rates (96.6%), mortality (19.6%) are described in detail. The fact that 107 cases of listeriosis in pregnant women were detected remains alarming [18].

According to the official EFSA/ECDC report (December 2025), in 2024 the incidence of listeriosis in people continued to grow in EU countries, which caused the highest share of hospitalizations (72%) and deaths (8%) among food infections [44].

During the ongoing war in our country, it is difficult to implement standards for monitoring and detecting listeriosis cases, especially non-invasive forms of the disease. However, it is worth noting that this is also significantly hindered by insufficient awareness among medical professionals, since specific diagnostics of listeriosis are already established and available. The improvement of the problem could be facilitated by the introduction into treatment protocols of recommendations for specific examination of patients, especially from risk groups, according to the syndromic principle inherent in listeriosis.

CONCLUSIONS

The increase in attention to listeriosis as a cross-sectoral problem in recent decades has made it possible to assess its scale from positions of economic, social and ecosystem losses in various spheres of state functioning. The increase in the incidence rates of listeriosis in humans is also linked to the improvement of infectious diseases verification in them due to through the introduction of standardized laboratory diagnostic methods.

Listeria infections in animals and birds lead to epizootics with high mortality rate, which causes

що зумовлює прямі економічні збитки галузі. Запровадження стандартів міждержавного контролю харчової продукції та повідомлення про це з використанням системи RASFF дозволяє своєчасно виявляти і попереджувати ризики для здоров'я людей і тварин.

Ключовим елементом захисту людей і тварин від поширення *L. monocytogenes* стали програми міжсекторальної співпраці з метою недопущення циркуляції цих патогенів на об'єктах високого ризику, запровадження заходів протиепідемічного захисту, зокрема мікробіологічного контролю доквілля і продукції харчової промисловості на всіх етапах виробництва. У часи глобалізації потужним стримуючим чинником стало створення міждержавних програм за стандартами HACCP, директивних документів ВООЗ, ФАО, ЮНЕП, МЄБ щодо проблеми лістеріозу.

Для запровадження в Україні належного моніторингу лістеріозу людей потребують удосконалення нормативно-правові документи, що регламентують стандарти клінічної та епідеміологічної діагностики, а також підвищення рівня обізнаності з лістеріозу медичних працівників.

direct economic losses to the industry. The introduction of standards for interstate control of food products and reporting thereon using the RASFF system allows for timely detection and prevention of risks to human and animal health.

The key elements in protecting humans and animals from the spread of *L. monocytogenes* have become cross-sectoral cooperation programs aimed at preventing the circulation of these pathogens at high-risk facilities, the implementing anti-epidemic protection measures, in particular, microbiological control of the environment and food industry products at all stages of production. In the era of globalization, the creation of interstate programs under HACCP standards, and guiding documents from the WHO, FAO, UNEP, and WOA regarding the problem of listeriosis has become a powerful deterrent.

To implement proper monitoring of human listeriosis in Ukraine, it is necessary to improve regulatory documents concerning the standards of clinical and epidemiological diagnostics, and to increase the level of awareness of listeriosis among medical professionals.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Estimating the burden of foodborne diseases. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases>
2. Chlebicz A., Śliżewska K. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as zoonotic foodborne diseases: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018. Vol. 15, №5. P. 863. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050863>
3. Feng Y., Yao H., Chen S., Sun X., Yin Y., Jiao X. Rapid detection of hypervirulent serovar 4h *Listeria monocytogenes* by multiplex PCR. *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11. P. 1309. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01309>
4. Chenal-Francisque V., Lopez J., Cantinelli T., Caro V., Tran C., Leclercq A., et al. Worldwide distribution of major clones of *Listeria monocytogenes*. *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17, №6. P. 1110–1112. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1706.101778>
5. Maury M.M., Tsai Y.H., Charlier C., Touchon M., Chenal-Francisque V., Leclercq A., et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nature Genetics*. 2016. Vol. 48. P. 308–313. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3501>
6. Kathariou S. *Listeria monocytogenes* virulence and pathogenicity, a food safety perspective. *Journal of Food Protection*. 2002. Vol. 65. P. 1811–1819. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-65.11.1811>
7. Razavilar V., Genigeorgis C. Prediction of *Listeria* spp. growth as affected by various levels of chemicals, pH, temperature and storage time in a model broth. *International Journal of Food Microbiology*. 1998. Vol. 40, № 3. P. 149–157. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(98\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(98)00014-2)
8. Naditz A.L., Dzieciol M., Wagner M., Schmitz-Esser S. Plasmids contribute to food processing environment-associated stress survival in three *Listeria monocytogenes* ST121, ST8, and ST5 strains. *International Journal of Food Microbiology*. 2019. Vol. 299. P. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.03.016>
9. Schmitz-Esser S., Anast J.M., Cortes B.W. A large-scale sequencing-based survey of plasmids in *Listeria monocytogenes* reveals global dissemination of plasmids. *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12. P. 653155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.653155>
10. Kropac A.C., Eshwar A.K., Stephan R., Tasara T. New insights on the role of the pLMST6 plasmid in *Listeria monocytogenes* biocide tolerance and virulence. *Frontiers in Microbiology*. 2019. Vol. 10. P. 1538. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01538>
11. Cooper A.L., Carrillo C.D., Deschênes M., Blais B. Genomic Markers for Quaternary Ammonium Compound Resistance as a Persistence Indicator for *Listeria monocytogenes* Contamination in Food Manufacturing Environments. *Journal of Food Protection*. 2020. Vol. 84. P. 389–398. DOI: <https://doi.org/10.4315/JFP-20-328>
12. Guglielmetti E., Korhonen J.M., Heikkinen J., Morelli L., von Wright A. Transfer of plasmid-mediated resistance to tetracycline in pathogenic bacteria from fish and aquaculture environments.

REFERENCES

1. Estimating the burden of foodborne diseases. *World Health Organization*. URL: <https://www.who.int/activities/estimating-the-burden-of-foodborne-diseases>
2. Chlebicz A., Śliżewska K. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as zoonotic foodborne diseases: a review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(5):863. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050863>
3. Feng Y., Yao H., Chen S., Sun X., Yin Y., Jiao X. Rapid detection of hypervirulent serovar 4h *Listeria monocytogenes* by multiplex PCR. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11:1309. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01309>
4. Chenal-Francisque V., Lopez J., Cantinelli T., Caro V., Tran C., Leclercq A., et al. Worldwide distribution of major clones of *Listeria monocytogenes*. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(6):1110–2. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1706.101778>
5. Maury MM, Tsai YH, Charlier C, Touchon M, Chenal-Francisque V, Leclercq A, et al. Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. *Nature Genetics*. 2016;48:308–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3501>
6. Kathariou S. *Listeria monocytogenes* virulence and pathogenicity, a food safety perspective. *Journal of Food Protection*. 2002;65:1811–9. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028x-65.11.1811>
7. Razavilar V., Genigeorgis C. Prediction of *Listeria* spp. growth as affected by various levels of chemicals, pH, temperature and storage time in a model broth. *International Journal of Food Microbiology*. 1998;40(3):149–57. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(98\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(98)00014-2)
8. Naditz AL, Dzieciol M, Wagner M, Schmitz-Esser S. Plasmids contribute to food processing environment-associated stress survival in three *Listeria monocytogenes* ST121, ST8, and ST5 strains. *International Journal of Food Microbiology*. 2019;299:39–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2019.03.016>
9. Schmitz-Esser S, Anast JM, Cortes BW. A large-scale sequencing-based survey of plasmids in *Listeria monocytogenes* reveals global dissemination of plasmids. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:653155. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.653155>
10. Kropac AC, Eshwar AK, Stephan R, Tasara T. New insights on the role of the pLMST6 plasmid in *Listeria monocytogenes* biocide tolerance and virulence. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1538. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01538>
11. Cooper AL, Carrillo CD, Deschênes M, Blais B. Genomic Markers for Quaternary Ammonium Compound Resistance as a Persistence Indicator for *Listeria monocytogenes* Contamination in Food Manufacturing Environments. *Journal of Food Protection*. 2020;84:389–98. DOI: <https://doi.org/10.4315/JFP-20-328>
12. Guglielmetti E, Korhonen JM, Heikkinen J, Morelli L., von Wright A. Transfer of plasmid-mediated resistance to tetracycline in pathogenic bacteria from fish and aquaculture environments.

- FEMS Microbiology Letters*. 2009. Vol. 293, №1. P. 28–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01512.x>
13. One Health. World Health Organization. URL: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
14. Listeriosis. Fact sheet. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>
15. Thomas J., Govender N., McCarthy K.M., Erasmus L.K., Doyle T.J., Allam M., et al. Outbreak of listeriosis in South Africa associated with processed meat. *New England Journal of Medicine*. 2020. Vol. 382, №7. P. 632–643. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907462>
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Listeria – clinical overview*. URL: <https://www.cdc.gov/listeria/hcp/clinical-overview/index.html>
17. National Collaborating Centre for Infectious Diseases. *Listeriosis*. URL: <https://nccid.ca/debrief/listeriosis/>
18. Listeriosis - Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/listeriosis-annual-epidemiological-report-2023>
19. McLauchlin J., Aird H., Amar C., Barker C., Dallman T., Lai S., et al. An outbreak of human listeriosis associated with frozen sweet corn consumption: investigations in the UK. *International Journal of Food Microbiology*. 2021. Vol. 338. P. 108994. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108994>
20. Aureli P., Fiorucci G.C., Caroli D., Marchiaro G., Novara O., Leone L., et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 342, №17. P. 1236–1241. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421702>
21. Bundesministerium für Gesundheit. Listeriosis – risk factors. URL: <https://gesund.bund.de/en/listeriosis#risk-factors>
22. Halbedel S., Wilking H., Holzer A., Kleta S., Fischer M.A., Lüth S., et al. Large nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with blood sausage, Germany, 2018–2019. *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, № 7. P. 1456–1464. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200225>
23. More complex foodborne disease outbreaks require new technologies, greater transparency. World Health Organization. 2019. URL: <https://www.who.int/news/item/06-12-2019-more-complex-foodborne-disease-outbreaks-requires-new-technologies-greater-transparency>
24. У Луцькому районі зареєстрували три випадки захворювання на лістеріоз. *Волиньiнфа*. 2025. URL: <https://volyninfa.com.ua/news/2025/09/12/377720/>
25. МОЗ України. Настанова 00028. Лістеріоз. URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00028&format=pdf>
26. Gaul L.K., Farag N.H., Shim T., Kingsley M.A., Silk B.J., Hyttia-Trees E. Hospital-acquired listeriosis outbreak caused by contaminated diced celery – Texas, 2010. *Clinical Infectious Diseases*. 2013. Vol. 56, № 1. P. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis817>
27. Silk B.J., McCoy M.H., Iwamoto M., Griffin P.M. Foodborne listeriosis acquired in hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2014. Vol. 59, № 4. P. 532–540. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu365>
28. Kwong J.C., Mercouliou K., Tomita T., Easton M., Li H.Y., Bulach D.M., et al. Prospective whole-genome sequencing enhances national surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016. Vol. 54, № 2. P. 333–342. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02344-15>
29. Technical guidance document on challenge tests and durability studies for assessing shelf-life of ready-to-eat foods. *European Union Reference Laboratory for Listeria monocytogenes*. URL: https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-07/biosafety_fh_mc_tech-guide-doc_listeria-in-rte-foods_en_0.pdf
30. Пискун О., Горбатюк О., Мусієць І., Шалімова Л., Баланчук Л., Ордінська Д., та ін. Мікробіологічний моніторинг лістеріозу в Україні за період 2018–2022 рр. *One Health Journal*. 2023. Т. 1, № III. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2023-III-03>
31. Міністерство аграрної політики та продовольства України. «Про затвердження Інструкції з профілактики та ліквідації лістеріозу птиці». Наказ від 23.10.2013 № 627. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1906-13>
32. Zi H., Zhu M.J. Comprehensive strategies for controlling *Listeria monocytogenes* biofilms on food-contact surfaces. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2024. Vol. 23, №3. P. e13348. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13348>
33. Reglamento (UE) 2024/2895 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2024, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 2073/2005 en lo que respecta a *Listeria monocytogenes*. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2024. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?lang=en&id=DOUE-L-2024-81723>
34. Hygiene guidelines for the control of *Listeria monocytogenes* in the production of quick-frozen vegetables. *PROFEL Listeria Guidelines*. 2020. P. 58. URL: https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-02/biosafety_fh_guidance_listeria-monoc_profel_en.pdf
- FEMS Microbiology Letters*. 2009;293(1):28–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01512.x>
13. One Health. World Health Organization. URL: https://www.who.int/health-topics/one-health#tab=tab_1
14. Listeriosis. Fact sheet. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/listeriosis>
15. Thomas J., Govender N., McCarthy KM, Erasmus LK, Doyle TJ, Allam M, et al. Outbreak of listeriosis in South Africa associated with processed meat. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(7):632–43. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1907462>
16. Centers for Disease Control and Prevention. *Listeria – clinical overview*. URL: <https://www.cdc.gov/listeria/hcp/clinical-overview/index.html>
17. National Collaborating Centre for Infectious Diseases. *Listeriosis*. URL: <https://nccid.ca/debrief/listeriosis/>
18. Listeriosis - Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/listeriosis-annual-epidemiological-report-2023>
19. McLauchlin J, Aird H, Amar C, Barker C, Dallman T, Lai S, et al. An outbreak of human listeriosis associated with frozen sweet corn consumption: investigations in the UK. *International Journal of Food Microbiology*. 2021;338:108994. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108994>
20. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D, Marchiaro G, Novara O, Leone L, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated by *Listeria monocytogenes*. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(17):1236–41. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421702>
21. Bundesministerium für Gesundheit. Listeriosis – risk factors. URL: <https://gesund.bund.de/en/listeriosis#risk-factors>
22. Halbedel S, Wilking H, Holzer A, Kleta S, Fischer MA, Lüth S, et al. Large nationwide outbreak of invasive listeriosis associated with blood sausage, Germany, 2018–2019. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(7):1456–64. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200225>
23. More complex foodborne disease outbreaks require new technologies, greater transparency. World Health Organization. 2019. URL: <https://www.who.int/news/item/06-12-2019-more-complex-foodborne-disease-outbreaks-requires-new-technologies-greater-transparency>
24. Three cases of listeriosis have been registered in Lutsk district. *Volyninfa*. 2025. (in Ukrainian). URL: <https://volyninfa.com.ua/news/2025/09/12/377720/>
25. Ministry of Health of Ukraine. Guideline 00028. Listeriosis. (in Ukrainian). URL: <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00028&format=pdf>
26. Gaul LK, Farag NH, Shim T, Kingsley MA, Silk BJ, Hyttia-Trees E. Hospital-acquired listeriosis outbreak caused by contaminated diced celery – Texas, 2010. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(1):20–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis817>
27. Silk BJ, McCoy MH, Iwamoto M, Griffin PM. Foodborne listeriosis acquired in hospitals. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(4):532–40. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu365>
28. Kwong JC, Mercouliou K, Tomita T, Easton M, Li HY, Bulach DM, et al. Prospective whole-genome sequencing enhances national surveillance of *Listeria monocytogenes*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016;54(2):333–42. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02344-15>
29. Technical guidance document on challenge tests and durability studies for assessing shelf-life of ready-to-eat foods. *European Union Reference Laboratory for Listeria monocytogenes*. URL: https://ec.europa.eu/food/system/files/2021-07/biosafety_fh_mc_tech-guide-doc_listeria-in-rte-foods_en_0.pdf
30. Pyskun O, Gorbatyuk O, Musiets I, Shalimova L, Balanchuk L, Ordynska D, et al. Epizootological monitoring of listeriosis in Ukraine in 2018–2022. *One Health Journal*. 2023;1(III):19–28. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2023-III-03>
31. Ministry of Agrarian Policy and Food of Ukraine. On Approval of the Instruction on Prevention and Control of Listeriosis in Poultry. Order dated 23 October 2013:627. (in Ukrainian). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1906-13>
32. Zi H, Zhu MJ. Comprehensive strategies for controlling *Listeria monocytogenes* biofilms on food-contact surfaces. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2024;23(3):e13348. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13348>
33. Reglamento (UE) 2024/2895 de la Comisión, de 20 de noviembre de 2024, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 2073/2005 en lo que respecta a *Listeria monocytogenes*. *Diario Oficial de la Unión Europea*. 2024. URL: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?lang=en&id=DOUE-L-2024-81723>
34. Hygiene guidelines for the control of *Listeria monocytogenes* in the production of quick-frozen vegetables. *PROFEL Listeria Guidelines*. 2020;58. URL: https://food.ec.europa.eu/system/files/2021-02/biosafety_fh_guidance_listeria-monoc_profel_en.pdf

35. Fliss O., Fliss I., Biron E. Bioprotective strategies to control *Listeria monocytogenes* in food products and processing environments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 21. P. 10481. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms262110481>
36. Introduction to Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP). *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.4060/cc6246en>
37. ISO 22000:2018. Food safety management systems – Requirements for any organization in the food chain. *International Organization for Standardization*. 2018. URL: <https://www.iso.org/standard/65464.html>
38. Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). *European Commission*. URL: https://food.ec.europa.eu/food-safety/rasff_en
39. Liu Y., Xie Y., Liu L., Wang J., Li W., Yang C., et al. Clinical, molecular, and resistance features of *Listeria monocytogenes* in non-perinatal patients with listeriosis: 8-year retrospective data from four tertiary hospitals in Shandong, China. *Journal of Life and Environmental Sciences*. 2025. Vol. 13. P. e19126. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.19126>
40. Vázquez-Boland J.A., Wagner M., Scotti M. Why are some *Listeria monocytogenes* genotypes more likely to cause invasive (brain, placental) infection? *mBio*. 2020. Vol. 11. P. e03126-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03126-20>
41. Disson O., Charlier C., Pérot P., Leclercq A., Paz R.N., Kathariou S., et al. Listeriosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025. Vol. 11. P. 71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-025-006>
42. Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації. Наказ МОЗ України 28.12.2015 № 905. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16#Text>
43. Su Y., Liu A., Zhu M.J. Mapping the landscape of listeriosis outbreaks (1998–2023): Trends, challenges, and regulatory responses in the United States. *Trends in Food Science & Technology*. 2024. Vol. 154. P. 104750. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104750>
44. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2024 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2025. Vol. 23, № 12. P. e9759. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9759>
35. Fliss O., Fliss I., Biron E. Bioprotective strategies to control *Listeria monocytogenes* in food products and processing environments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(21):10481. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms262110481>
36. Introduction to Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP). *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. 2023. DOI: <https://doi.org/10.4060/cc6246en>
37. ISO 22000:2018. Food safety management systems – Requirements for any organization in the food chain. *International Organization for Standardization*. 2018. URL: <https://www.iso.org/standard/65464.html>
38. Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF). *European Commission*. URL: https://food.ec.europa.eu/food-safety/rasff_en
39. Liu Y., Xie Y., Liu L., Wang J., Li W., Yang C., et al. Clinical, molecular, and resistance features of *Listeria monocytogenes* in non-perinatal patients with listeriosis: 8-year retrospective data from four tertiary hospitals in Shandong, China. *Journal of Life and Environmental Sciences*. 2025;13:e19126. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.19126>
40. Vázquez-Boland J.A., Wagner M., Scotti M. Why are some *Listeria monocytogenes* genotypes more likely to cause invasive (brain, placental) infection?. *mBio*. 2020;11:e03126-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03126-20>
41. Disson O., Charlier C., Pérot P., Leclercq A., Paz RN, Kathariou S, et al. Listeriosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2025;11:71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-025-006>
42. On approval of criteria for determining cases of infectious and parasitic diseases subject to registration. *Ministry Of Health Of Ukraine Order*. 28.12.2015;905. (in Ukrainian). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16#Text>
43. Su Y, Liu A, Zhu MJ. Mapping the landscape of listeriosis outbreaks (1998–2023): Trends, challenges, and regulatory responses in the United States. *Trends in Food Science & Technology*. 2024;154:104750. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104750>
44. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2024 Zoonoses Report. *EFSA Journal*. 2025;23(12):e9759. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2025.9759>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження нашого нарративного огляду зумовлені окресленими рамками тематики, часових періодів (1995–2025), так і доступністю джерел. Виключені були роботи, які не відповідали критеріям доказовості та якості методології, а також не пов'язані з міжсекторальними проблемами лістеріозу. Вважаємо за доцільне наголосити, що для зменшення ризику упередженості застосовували незалежний подвійний контроль і розширену комбінацію ключових слів, оскільки першоджерела відрізнялися за дизайном і методологічною якістю.

Перспективи подальших досліджень

Результати аналізу даних літературних джерел, міжнародних і державних нормативно-правових документів, статистичних форм ЦГЗ України зумовлюють необхідність подальшого вивчення проблеми лістеріозу як спільної для людей і тварин, вирішення якої є міжсекторальним завданням в контексті Програми «Єдине здоров'я», особливо в умовах війни в Україні.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи із організаціями, що можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних

Study limitations

The authors of the manuscript consciously acknowledge that the limitations of our narrative review are due to the outlined framework of the topic, time periods (1995–2025), and the availability of sources. Sources that did not meet the criteria for evidence and methodological quality, as well as those not related to the intersectoral problems of listeriosis, were excluded. We consider it appropriate to emphasize that independent double control and an expanded combination of keywords were used to reduce the risk of bias, since the primary sources differed in design and methodological quality.

Prospects for further research

The results of the analysis of data from literary sources, international and state regulatory documents, and statistical forms of the Central Health Center of Ukraine determine the need for further study of the problem of listeriosis as common to humans and animals, the solution of which is an intersectoral task within the framework of the One Health Program, especially in the context of the war in Ukraine.

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 organizations that may be related to the subject of the submitted materials.

Compliance with ethical standards

The authors of the manuscript consciously declare that the preparation of the manuscript was carried out exclusively on the basis of openly published scientific sources. The work did not use personalized patient data, results of primary clinical

клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

or preclinical studies. In this regard, obtaining approval from the bioethics committee was not required. The study was performed in compliance with the principles of good scientific practice and in accordance with international ethical standards, in particular the recommendations of the Committee on Publication Ethics «COPE» (Committee on Publication Ethics).

Використання штучного інтелекту

Автори рукопису свідомо засвідчують, що у процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису не використовували жодних інструментів або сервісів генеративного штучного інтелекту (ШІ) для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.). Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного ШІ, виключно авторами.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript consciously certify that in the process of conducting the research and preparing this manuscript, no generative artificial intelligence (AI) tools or services were used to perform any tasks listed in the Taxonomy of Delegation of Tasks to Generative Artificial Intelligence (GAIDeT, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed without the involvement of generative AI, exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that all statements and generalizations are supported by references to primary sources, available in the open access or through scientific library resources.

Інформація про фінансування

Не було використано джерел фінансування в процесі написання статті.

Funding Information

No funding sources were used in the process of writing the article.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Виноград Наталія Олексіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри епідеміології Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: vynogradno@ukr.net

mob.: +38 (067) 676-02-12

Внесок автора: формулювання концепції роботи, збирання й аналізування даних пошуку, написання статті, редагування та затвердження остаточного варіанту.

Стибель Володимир Володимирович – доктор ветеринарних наук, професор, член-кореспондент Національної академії аграрних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, директор Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів; вул. Донецька, буд. 11, м. Львів, Україна, 79019;

E-mail: vstybel@ukr.net

mob.: +38 (095) 478-95-92

Внесок автора: збирання й аналізування даних пошуку, редагування та затвердження остаточного варіанту.

Василишин Зоряна Петрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри епідеміології Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: Zoryana624@gmail.com

mob.: +38 (097) 465-85-80

Внесок автора: збирання й аналізування даних пошуку, написання і редагування статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vynograd Nataliya Oleksiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Epidemiology of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: vynogradno@ukr.net

mob.: +38 (067) 676-02-12

Author's contribution: formulating the concept of the work, collecting and analyzing search data, writing the article, editing and approving the final version.

Stybel Volodymyr Volodymyrovych – Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Director of the State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives of the State Service of Ukraine on Food Safety and Consumer Protection; 11 Donetsk Str., Lviv, Ukraine, 79019;

e-mail: vstybel@ukr.net

mob.: +38 (095) 478-95-92

Author's contribution: collecting and analyzing search data, editing, and approving the final version.

Vasylyshyn Zoriana Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: Zoryana624@gmail.com

mob.: +38 (097) 465-85-80

Author's contribution: collecting and analyzing search data, writing and editing the article.

Козак Людмила Петрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри епідеміології Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

е-mail: kozaklyudmyla@ukr.net

моб.: +38 (050) 371-25-02

Внесок автора: збирання й аналізування даних пошуку, написання і редагування статті.

Kozak Liudmyla Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology of the State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University» of the Ministry of Health of Ukraine; 69 Pekarska Str., Lviv, Ukraine, 79010;

е-mail: kozaklyudmyla@ukr.net

mob.: +38 (050) 371-25-02

Author's contribution: collecting and analyzing search data, writing and editing the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
22.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
15.12.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
18.02.2026

Опубліковано
Published
27.02.2026

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 XXXIV
1(58) | 2026**

**VOLUME XXXIV
1(58) | 2026**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвеєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *К.В. Леонтьєва*
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 *K.V. Leontieva*
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. 30,92.
Наклад 100 прим.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 30,92.
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.