



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ XXXIII
6(57) | 2025

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

УДК 61

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено до друку
Вченою радою
Харківського національного
університету
імені В.Н. Каразіна Міністерства
освіти і науки України
(протокол № 30 від 24.11.2025 р.)

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

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: «12 – Медицина», «16 – 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 XXXIII
6(57) | 2025

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

UDC 61

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved for publication
by the decision
of the Academic Council
of V.N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry of Education
and Science of Ukraine
(record № 30 of 24/11/2025)

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

CHIEF EDITOR

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of 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)

Lynskiy 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 Vitaliiiovych – 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>Коцар О.В., Кочнєва О.В., Ковальов М.М., Циганенко О.С.
Етіологічна роль <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в розвитку ранової інфекції та опікової хвороби</p> | <p>940</p> | <p>Kotsar O.V., Kochnieva O.V., Kovalov M.M., Tsyganenko O.S.
Etiological role of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in the development of wound and burn infections</p> |
| <p>Яковлева Л.М., Омельченко І.В., Целуйко В.Й.
Чинники, що асоціюються з наявністю тромбу у вуську лівого передсердя (результати ретроспективного аналізу)</p> | <p>953</p> | <p>Yakovleva L.M., Omelchenko I.V., Tseluyko V.Y.
Factors associated with left atrial appendage thrombus (results of a retrospective analysis)</p> |
| <p>Мишук В.Г., Мізюк Т.М., Мишук В.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П.
Вплив терапії з включенням препарату 5-аміносаліцилової кислоти та пробіотики на деякі механізми розвитку неускладненої дивертикулярної хвороби товстої кишки</p> | <p>964</p> | <p>Mishchuk V.H., Miziuk T.M., Mishchuk V.V., Vengrovych O.Z., Shalamai U.P.
The impact of 5-aminosalicylic acid and probiotic therapy on certain pathogenetic mechanisms of uncomplicated colonic diverticular disease</p> |
| <p>Овдій М.О., Кондратюк М.В., Зайцев В.О., Ляшенко В.П., Радченко А.В.
Роль психоемоційних факторів у формуванні болю, інвалідизації та зниженні якості життя при неспецифічному хронічному болю у нижній ділянці спини: статевий аналіз</p> | <p>977</p> | <p>Ovdii M.O., Kondratiuk M.V., Zaitsev V.O., Liashenko V.P., Radchenko A.V.
The role of psycho-emotional factors in the development of pain, disability and reduced quality of life in non-specific chronic lower back pain: gender analysis</p> |
| <p>Шило Н.Г., Целуйко В.Й.
Чинники несприятливого прогнозу у хворих на тромбоемболію легеневої артерії на тлі раку</p> | <p>994</p> | <p>Shylo N.H., Tseluyko V.Y.
Factors of unfavorable prognosis in patients with pulmonary embolism associated with cancer</p> |
| <p>Полковнікова К.В., Коноплицький В.С., Фоміна Л.В., Коробко Ю.Є.
Лікування гемангіом у дітей шляхом лазерної коагуляції</p> | <p>1004</p> | <p>Polkovnikova K.V., Konopliitskyi V.S., Fomina L.V., Korobko Yu.Ye.
Treatment of hemangiomas in children by laser coagulation</p> |
| <p>Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвєєнко М.С.
Роль NO-ергічної системи та білкового гомеостазу у формуванні нефропротективного ефекту безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі кеторолак-індукованої нефропатії</p> | <p>1023</p> | <p>Student V.O., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S.
Role of the nitric oxide system and protein homeostasis in the nephroprotective effect of cell-free cryopreserved biological products in a model of ketorolac-induced nephropathy</p> |
| <h3>ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</h3> | | |
| <p>Бондаренко А.К., Москаленко Р.А.
Роль штучного інтелекту та цифрової патології в телемедичних рішеннях для патоморфологічної діагностики: бібліометричний аналіз</p> | <p>1042</p> | <p>Bondarenko A.K., Moskalenko R.A.
The role of artificial intelligence and digital pathology in telemedicine solutions for histopathological diagnosis: a bibliometric analysis</p> |
| <p>Павлюкович Н.Д., Павлюкович О.В.
Сучасні уявлення про фіброз міокарда: комплексна оцінка за біохімічними, епігенетичними та візуалізаційними маркерами</p> | <p>1056</p> | <p>Pavliukovych N.D., Pavliukovych O.V.
Modern insights into myocardial fibrosis: a comprehensive assessment by biochemical, epigenetic and imaging biomarkers</p> |
| <p>Недельська С.М., Ярцева Д.О., Кряжев О.В., Самохін І.В., Мазур В.І., Кляцька Л.І., Лямцева О.В., Федосєєва О.С.
Локальні набряки шкіри: причини і механізми розвитку</p> | <p>1084</p> | <p>Nedelska S.M., Yartseva D.O., Kriazhev O.V., Samokhin I.V., Mazur V.I., Kliatska L.I., Liamtseva O.V., Fedosieieva O.S.
Localized skin edema: etiologies and mechanisms of development</p> |
| <p>Плетенецька А.О., Бондарчук А.Г., Стрельченко А.М., Мостепаніук Л.О., Смаглиук О.В.
Кримінально-правова та судово-експертна оцінка черепно-мозкової травми та зумовлених нею психічних порушень</p> | <p>1101</p> | <p>Pletenetska A.O., Bondarchuk A.H., Strelchenko A.M., Mostepaniuk L.O., Smahliuk O.V.
Criminal law and forensic assessment of traumatic brain injury and resulting mental disorders</p> |
| <p>Козлова Т.В., Чиж М.О., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кошурба І.В.
Кріоконсервовані клітини та тканинні екстракти у кардіопroteкції: сучасний стан проблеми</p> | <p>1121</p> | <p>Kozlova T.V., Chyzh M.O., Liadova T.I., Hladkykh F.V., Koshurba I.V.
Cryopreserved cells and tissue extracts in cardioprotection: current state of the problem</p> |

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-01>
УДК: 579.841.11:615.015.8:616-001.17-001.45-022.369



Етіологічна роль *Pseudomonas aeruginosa* в розвитку ранової інфекції та опікової хвороби

Коцар О.В., <https://orcid.org/0000-0002-3797-1068>, e-mail: ov.kotsar@knmu.edu.ua
Кочнєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-1039-9313>, e-mail: ov.kochnieva@knmu.edu.ua
Ковальов М.М., <https://orcid.org/0009-0006-7798-5081>, e-mail: mm.kovalov@knmu.edu.ua
Циганенко О.С., <https://orcid.org/0000-0003-3086-8073>, e-mail: os.tsyhanenko@knmu.edu.ua

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

Etiological role of *Pseudomonas aeruginosa* in the development of wound and burn infections

Kotsar O.V., <https://orcid.org/0000-0002-3797-1068>, e-mail: ov.kotsar@knmu.edu.ua
Kochnieva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-1039-9313>, e-mail: ov.kochnieva@knmu.edu.ua
Kovalov M.M., <https://orcid.org/0009-0006-7798-5081>, e-mail: mm.kovalov@knmu.edu.ua
Tsyhanenko O.S., <https://orcid.org/0000-0003-3086-8073>, e-mail: os.tsyhanenko@knmu.edu.ua

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

Ключові слова:

Pseudomonas aeruginosa, антибіотико-резистентність, вибухові рани, опікова хвороба, ускладнення, внутрішньолікарняні інфекції.

Для кореспонденції:

Кочнєва Олена Володимирівна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України; кафедра мікробіології імунології та вірусології ім. проф. Д.П. Гриньова; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.kochnieva@knmu.edu.ua

© Коцар О.В., Кочнєва О.В., Ковальов М.М., Циганенко О.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сучасність дослідження зумовлена високою частотою розвитку ранових інфекцій у пацієнтів з вибуховими пораненнями та опіковими ураженнями, а також значною поширеністю грамнегативних бактерій, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*.

Мета роботи – визначення складу мікробіому ранового вмісту від пацієнтів, які отримали вибухові поранення та опікову хворобу. Проведення аналізу рівнів антибіотикочутливості вищелучених клінічних ізолятів *P. aeruginosa* та встановлення частоти виділення штамів з мультирезистентністю та штамів з екстенсивною лікарською стійкістю.

Матеріали та методи. У дослідженні проаналізовано 32 госпітальні штами *P. aeruginosa*, ізолювані з ранового вмісту від пацієнтів із вибуховими пораненнями та опіковими ураженнями. Мікробіологічне дослідження проводили відповідно до стандартів European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Антибіотикорезистентність визначали диско-дифузійним методом. Результати оброблено статистично з використанням критерію χ^2 при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати. Проведений аналіз показав, що кількість грамнегативних та грампозитивних штамів, виділених від пацієнтів з вибуховими ранами та опіковою хворобою була майже на одному рівні (53 % та 47 % відповідно). Питома вага штамів *P. aeruginosa* серед збудників ранової інфекції складала 11 %. Проведено дослідження *in vitro* щодо визначення чутливості внутрішньолікарняних штамів *P. aeruginosa*, ізолюваних від пацієнтів з пораненнями, до антибактеріальних препаратів із антисиньогінною активністю. Встановлено, що найвищу ефективність відносно досліджених штамів зберігають цефтазидим/авібактам, меропенем та амікацин, що визначає їх як препарати вибору для лікування інфекцій, спричинених цим збудником. Серед виділених штамів *P. aeruginosa* кількість полірезистентних складала 11,9 %, а 76,5 % виявилися ізолятами з розширеною резистентністю, тобто стійкими практично до всіх антибактеріальних препаратів, включаючи резервні.

Висновки. Отримані результати мають важливе значення для оптимізації емпіричної терапії та розробки клінічних протоколів лікування інфекцій, зумовлених *P. Aeruginosa*.

Для цитування:

Коцар О.В., Кочнєва О.В., Ковальов М.М., Циганенко О.С. Етіологічна роль *Pseudomonas aeruginosa* в розвитку ранової інфекції та опікової хвороби. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 940-952. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-01>

Keywords:

Pseudomonas aeruginosa, antibiotic resistance, blast injuries, burn disease, complications, nosocomial infections.

For correspondence:

Kochnieva Olena Volodymyrivna
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health Ukraine; Department
of Microbiology, Immunology and Virology
named after Prof. D.P. Grynyov;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.kochnieva@knu.edu.ua

© Kotsar O.V., Kochnieva O.V.,
Kovalov M.M., Tsyganenko O.S., 2025

ABSTRACT

Background. The relevance of this research problem is due to the high frequency of wound infections in patients with blast injuries and burn lesions, as well as the significant prevalence of gram-negative bacteria, particularly *Pseudomonas aeruginosa*.

Purpose – to determine the composition of the wound microbiome in patients with blast injuries and burn disease. Analysis of antibiotic susceptibility levels of recovered clinical isolates of *P. aeruginosa* and determination of the frequency of isolation of multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains.

Materials and Methods. The study analyzed 32 hospital strains of *P. aeruginosa* isolated from the wound exudate of patients with blast and burn injuries. Microbiological examination was performed according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing standards. Antibiotic resistance was determined using the disk diffusion method. The results were statistically processed using the χ^2 test at a significance level of $p < 0.05$.

Results. The analysis showed that the number of gram-negative and gram-positive strains isolated from patients with blast and burn injuries was almost the same (53 % and 47 %, respectively). The proportion of *P. aeruginosa* among the pathogens of wound infections was 11 %. An *in vitro* study was conducted to determine the susceptibility of hospital *P. aeruginosa* strains isolated from patients' wounds to antibacterial drugs with anti-pseudomonal activity. Ceftazidime/avibactam, meropenem, and amikacin demonstrated the highest efficacy against the tested strains, making them the drugs of choice for the treatment of infections caused by this pathogen. Among the isolated *P. aeruginosa* strains, 11.9 % were multidrug-resistant, and 76.5 % were extensively drug-resistant, i.e., resistant to almost all antibacterial drugs, including reserve agents.

Conclusions. The results obtained are important for optimizing empirical therapy and developing clinical protocols for the treatment of infections caused by *P. aeruginosa*.

For citation:

Kotsar OV, Kochnieva OV, Kovalov MM, Tsyganenko OS. Etiological role of *Pseudomonas aeruginosa* in the development of wound and burn infections. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):940–952. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-01>

ВСТУП

Вибухові поранення та опікова хвороба є тяжкими станами, що супроводжуються значною деструкцією тканин, високим ризиком контамінації рани з подальшим розвитком ускладнень полімікробного генезу. Пацієнти з такими ушкодженнями часто потребують тривалого інтенсивного лікування та інвазивної підтримки (штучна вентиляція легень, використання катетерів), що підвищує ризик розвитку внутрішньолікарняних інфекцій і сепсису. Вибухові поранення поєднують механічне ушкодження тканин із масивним забрудненням ґрунтом, пилом, цементом, включаючи наявність інородних тіл. Такі умови сприяють розвитку полімікробної інфекції та викликають хронізацію процесу. Крім того, такі поранення супроводжуються опіковою хворобою. Це, в свою чергу, призводить до порушення бар'єрної функції шкіри, місцевої і системної імунодисфункції та зміни фармакокінетики антибактеріальних препаратів (збільшення об'єму розподілу препаратів і прискорення їх кліренсу). Усі ці фактори підвищують ризик інфікування та сприяють виникненню ускладнень [1, 2, 3].

В умовах повномасштабних бойових дій в медичних стаціонарах виникає проблема масового надходження постраждалих військових та цивільних осіб з вибуховими пораненнями та опіковими хворобами, що призводить до перевантаження медичних закладів і сприяє поширенню внутрішньолікарняних інфекцій (ВЛІ) та антибіотикорезистентних штамів [4, 5]. Особливе занепокоєння викликає *P. aeruginosa*,

INTRODUCTION

Blast and burn injuries are severe conditions characterized by extensive tissue destruction and a high risk of wound contamination, which may lead to complications of polymicrobial origin. Patients with such injuries often require prolonged intensive care and invasive procedures (such as mechanical ventilation and the use of catheters), which further increase the risk of nosocomial infections and sepsis. Explosive injuries combine mechanical tissue damage with massive contamination by soil, dust, and cement, including the presence of foreign bodies. These factors promote the development of polymicrobial infections and contribute to the chronic course of the wound process. In addition, such injuries are frequently accompanied by burn disease. This, in turn, leads to a violation of the barrier function of the skin, local and systemic immunodysfunction and a change in the pharmacokinetics of antibacterial drugs (increasing the volume of distribution of drugs and accelerating their clearance). Altogether, these factors heighten the risk of infection and the likelihood of complications [1, 2, 3].

Under conditions of full-scale hostilities, medical facilities face the challenge of mass admission of wounded military personnel and civilians with blast injuries and burn disease. This situation leads to the overload of healthcare institutions and contributes to the spread of healthcare-associated infections (HAIs) and antibiotic-resistant strains [4, 5]. Of particular concern is *P. aeruginosa*, which is one of the main causative agents of infectious

як основний збудник інфекційних ускладнень, що виникають на фоні вибухових поранень та опікової хвороби. За даними дослідників, збудник виділяється майже у 15 % випадків, пов'язаних з бойовими травмами. Цей патоген має широкий арсенал факторів вірулентності та високий потенціал для набуття множинної резистентності [6].

P. aeruginosa – аеробний грамнегативний мікроорганізм, відомий здатністю утворювати біоплівки, секретувати екзотоксини (ExoS, ExoU, ExoT) та проявляти різні механізми антибіотикорезистентності [7]. *P. aeruginosa* залишається одним з провідних збудників ранової та внутрішньолікарняної інфекції у тяжкопоранених та опікових хворих. Ускладнення, викликані даною бактерією, супроводжуються тяжким перебігом і створюють значний ризик летального наслідку [8].

Дослідження показують, що *P. aeruginosa* утворює стійкі біоплішкові структури на поверхні ран, які перешкоджають загоєнню, підтримують запальну реакцію та зумовлюють хронічний перебіг інфекції. В ході досліджень було виявлено, що основним чинником цього явища є продукція рамноліпідів штамми *P. aeruginosa*, які впливають на процес загоєння ран та викликають розвиток ускладнень [9].

Останні огляди та регіональні дослідження демонструють поширення стійких до антибіотиків штамів *P. aeruginosa*, які характеризуються множинною (MDR) або навіть екстремальною (XDR) резистентністю. MDR-штами стійкі до багатьох базових антибіотиків, тоді як XDR-штами стійкі практично до всіх антибактеріальних препаратів, включаючи резервні. Це стає причиною дуже обмеженого вибору для терапії [10].

За даними дослідників *P. aeruginosa* має декілька механізмів антибіотикорезистентності. Визначають генетичну стійкість до широкого спектра антибіотиків (включаючи аміноглікозиди, фторхінолони та β -лактами) та набуто або адаптивну резистентність [11, 12].

Стійкість, викликана мутаціями у *P. aeruginosa* є складним явищем, що включає різні механізми, які забезпечують бактеріям здатність протистояти антимікробним препаратам. Ці мутації зачіпають ключові процеси життєдіяльності мікроорганізмів, що призводить до кількох механізмів стійкості [13]. Збільшення частоти мутацій у *P. aeruginosa* може призводити до посиленої продукції β -лактамаз – ферментів, які можуть розщеплювати β -лактамі антибіотики. Крім того, мутації можуть спричиняти надекспресію ефлюксних насосів, таких як MexCD-OprJ, які активно видаляють антибіотики з бактеріальних клітин, знижуючи ефективність препаратів. Основний механізм, що зумовлює стійкість до β -лактамі, яка спричинена мутаціями, часто включає надпродукцію хромосомної цефалоспоринази, відомої як ampC. У процесі беруть участь численні регуляторні гени, які пов'язані із різними шляхами, відповідальними за рециркуляцію компонентів клітинної стінки [14].

Горизонтальний обмін генетичним матеріалом є важливим компонентом адаптивної стійкості *P. aeruginosa*, що дозволяє бактеріям швидко змінювати свій профіль резистентності до антибактеріальних препаратів. Ця особливість дозволяє мікроорганізмам коригувати свій профіль стійкості, що ускладнює класичну стратегію лікування. Генетичні

complications arising from blast injuries and burn injuries. According to researchers, this pathogen is isolated in almost 15 % of cases associated with combat-related injuries. It possesses a wide arsenal of virulence factors and a high capacity for acquiring multidrug resistance [6].

P. aeruginosa is an aerobic Gram-negative microorganism known for its ability to form biofilms, secrete exotoxins (ExoS, ExoU, ExoT), and exhibit various mechanisms of antibiotic resistance [7]. *P. aeruginosa* remains one of the leading pathogens of wound and nosocomial infections in severely wounded and burn patients. Complications caused by this bacterium are accompanied by a severe course and pose a significant risk of fatal outcome [8].

Studies have shown that *P. aeruginosa* forms stable biofilm structures on the surface of wounds that prevent healing, support the inflammatory response, and determine the chronic course of infection. During the studies, it was found that the main factor of this phenomenon is the production of rhamnolipids by *P. aeruginosa* strains which affect the wound healing process and cause the development of complications [9].

Recent reviews and regional studies demonstrate the spread of antibiotic-resistant *P. aeruginosa* strains characterized by multidrug (MDR) or even extensively drug-resistant (XDR) phenotypes. MDR strains are resistant to many first-line antibiotics, while XDR strains are resistant to almost all antibacterial agents, including reserve drugs. This results in a very limited range of therapeutic options [10].

According to researchers, *P. aeruginosa* possesses several mechanisms of antibiotic resistance. Both intrinsic genetic resistance to a broad spectrum of antibiotics (including aminoglycosides, fluoroquinolones, and β -lactams) and acquired or adaptive resistance have been identified [11, 12].

Resistance caused by mutations in *P. aeruginosa* is a complex phenomenon involving various mechanisms that provide bacteria with the ability to resist antimicrobial drugs. These mutations affect key life processes of microorganisms, leading to several mechanisms of resistance [13]. An increased mutation rate in *P. aeruginosa* can enhance the production of β -lactamases-enzymes capable of hydrolyzing β -lactam antibiotics. In addition, mutations may cause overexpression of efflux pumps, such as MexCD-OprJ, which actively expel antibiotics from bacterial cells, thereby reducing drug efficacy. The main mechanism underlying β -lactam resistance caused by mutations often involves overproduction of the chromosomal cephalosporinase known as AmpC. Numerous regulatory genes are involved in the process, which are associated with various pathways responsible for the recycling of cell wall components [14].

Horizontal exchange of genetic material is an important component of *P. aeruginosa*'s adaptive resistance, allowing bacteria to rapidly change their resistance profile to antibacterial drugs. This feature allows microorganisms to adjust their resistance profile, which complicates the classic treatment strategy. Genetic determinants of antimicrobial resistance may be contained on mobile elements such as plasmids, transposons, integrons, and prophages [15]. Resistance genes can be transferred

детермінанти антимікробної резистентності можуть міститися на мобільних елементах, таких як плазмідів, транспозони, інтегриони та профаги [15]. Гени резистентності можуть передаватися до *P. aeruginosa* шляхом горизонтального перенесення від різних донорів – як філогенетично споріднених, так і далеких видів бактерій.

Інтегриони, які є генетичними елементами, що спеціалізуються на вставці мобільних генних касет за допомогою сайт-специфічної рекомбінації, набули важливого значення у поширенні стійкості до антибіотиків у популяціях *P. aeruginosa*. Ці інтегриони є сховищами для широкого спектра детермінант стійкості до антибіотиків. Механізми горизонтального перенесення генів також включають трансформацію, трансдукцію та кон'югацію [16].

Зокрема, у *P. aeruginosa* виявлено різні гени метало- β -лактамаз (MBL), що кодують ферменти, здатні гідролізувати широкий спектр β -лактамних антибіотиків. Серед знайдених генів зустрічаються такі, як IMP (іміпенемаза – фермент, який гідролізує карбапенеми та інші β -лактами), VIM (інтегрон-залежна метало- β -лактамаза, активна проти широкого спектра β -лактамів), SPM (метало- β -лактамаза, яка гідролізує карбапенеми), GIM (іміпенемаза – гідролізує карбапенеми), NDM (метало- β -лактамаза – гідролізує майже всі β -лактами) та FIM (рідкісна метало- β -лактамаза, виявлена в Італії, активна проти карбапенемів). Такі штами поширені серед пацієнтів опікових, реанімаційних, хірургічних відділень майже у всьому світі (Африка, Європа, Азія, Близький Схід) [17]. Отже, взаємодія різних механізмів антибіотикорезистентності сприяє формуванню штамів з множинною лікарською стійкістю, що становить серйозну загрозу для системи охорони здоров'я.

Впродовж всього періоду бойових дій в Україні спостерігається збільшення частки грамнегативних нозокоміальних ізолятів серед тяжкопоранених хворих і висока частка антибіотикорезистентних штамів, що відображено в українських кумулятивних антибіограмах та звітах місцевих клінічних центрів [18]. Міжнародні установи (CDC, WHONET) постійно звертають увагу на потребу посиленої діагностики антибіотикорезистентних штамів та проведення заходів щодо профілактики та контролю інфекційних захворювань у регіонах конфлікту [19].

Таким чином, розуміння цих складних механізмів має важливе значення для розробки інноваційних методів лікування, які зможуть ефективно боротися з інфекціями, пов'язаними з *P. aeruginosa* та ускладненнями, які вони викликають.

Мета роботи – визначення складу мікробіому ранового вмісту від пацієнтів, які отримали вибухові поранення та опікову хворобу. Проведення аналізу рівнів антибіотикочутливості вилучених клінічних ізолятів та встановлення частоти виділення MDR та XDR-штамів *P. aeruginosa*, серед виділених збудників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під час проведення аналізу літературних джерел було розглянуто та систематизовано наукові публікації за період 2020–2025 рр. Наукові роботи знайдені

to *P. aeruginosa* by horizontal transfer from different – donors of both phylogenetically related and distant bacterial species.

Integrations, which are genetic elements specialized in inserting mobile gene cassettes via site-specific recombination, have gained importance in the spread of antibiotic resistance within *P. aeruginosa* populations. These integrations serve as reservoirs for a wide range of antibiotic resistance determinants. Mechanisms of horizontal gene transfer also include transformation, transduction, and conjugation [16].

In particular, various metallo- β -lactamase (MBL) genes have been identified in *P. aeruginosa*, which encode enzymes capable of hydrolyzing a broad spectrum of β -lactam antibiotics. Among the detected genes are IMP (imipenemase – an enzyme that hydrolyzes carbapenems and other β -lactams), VIM (an integron-encoded metallo- β -lactamase active against a wide range of β -lactams), SPM (a metallo- β -lactamase that hydrolyzes carbapenems), GIM (an imipenemase that hydrolyzes carbapenems), NDM (a metallo- β -lactamase that hydrolyzes nearly all β -lactams), and FIM (a rare metallo- β -lactamase first identified in Italy, active against carbapenems). Such strains are prevalent among patients in burn units, intensive care, and surgical departments worldwide (Africa, Europe, Asia, and the Middle East) [17].

Throughout the period of hostilities in Ukraine, an increase in the proportion of gram-negative nosocomial isolates has been observed among severely wounded patients, along with a high proportion of antibiotic-resistant strains, as reflected in Ukrainian cumulative antibiograms and reports from local clinical centers [18]. International institutions (CDC, WHONET) consistently emphasize the need for enhanced diagnostics of antibiotic-resistant strains and the implementation of measures for the prevention and control of infectious diseases in conflict regions [19].

Thus, understanding these complex mechanisms is important for developing innovative treatment methods that can effectively combat infections associated with *P. aeruginosa* and the complications it causes.

Objective – the aim of the study was to determine the composition of the wound microbiome in patients who sustained blast injuries and burn disease, to analyze the levels of antibiotic susceptibility of the isolated clinical strains, and to establish the frequency of detection of MDR and XDR *Pseudomonas aeruginosa* among the identified pathogens.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Understanding these complex mechanisms is essential to develop innovative therapies that can effectively combat infections associated with *P. aeruginosa* and the

в PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, журнальних архівах, офіційних ресурсах ВООЗ, Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC, США) та Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України). При дослідженні матеріалів використані такі ключові слова: «blast injury / вибухові рани», «burns / опіки», «wound infection / ранова інфекція», «*Pseudomonas aeruginosa*», «nosocomial infection / HAI», «antimicrobial resistance». Також у роботу було включено системні огляди, проспективні/ретроспективні дослідження, настанови та місцеві звіти (зокрема вітчизняні) [20, 21].

У результаті мікробіологічного дослідження було ідентифіковано та досліджено 32 госпітальні штами *P. aeruginosa*, виділені з матеріалу від пацієнтів, госпіталізованих із вибуховими пораненнями та опіковою хворобою. Ізоляцію штамів проводили з ранового відокремлюваного пацієнтів. Робота виконувалась на базі закладу, який бере участь у медичній допомозі військовослужбовцям та цивільним пораненим, і охоплювало часовий проміжок з 2024 по 2025 рік. До основних критеріїв відбору належали: поранення пацієнта, наявність вибухової травми чи опікової хвороби, отриманих унаслідок бойових дій, а також результати мікробіологічного дослідження рани, які свідчили про наявність або підозру на інфекційний процес згідно з внутрішніми нормативами положеннями закладу.

Забір матеріалу здійснювали в умовах операційної або перев'язувальної після попередньої антисептичної обробки країв рани чи промивання ексудату фізіологічним розчином. Отриманий зразок відбирали стерильним тампоном, поміщали в стерильний цукровий бульйон і транспортували до лабораторії не пізніше ніж через дві години після забору. Мікробіологічні дослідження проводили згідно EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) в результаті чого було ідентифіковано 32 штами *P. aeruginosa* [22]. Приготування суспензії мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Denci-La-Meter (PLIVA-Lachema) за шкалою Mc Farland згідно з інструкцією до приладу.

Чутливість штамів до антибіотиків визначали диско-дифузійним методом (ДДМ) на середовищі Мюллера-Хінтона з використанням готових комерційних сертифікованих дисків (HiMedia, Індія) відповідно до чинних нормативних документів [22]. Штами *P. aeruginosa* класифікували як MDR або XDR відповідно до критеріїв ECDC/CDC залежно від кількості класів антимікробних засобів, до яких вони виявляли стійкість.

Отримані результати досліджень оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програми MS Excel 2010 Biostat з розрахунком стандартної похибки частки (s_p). Різницю відносних показників оцінювали за критерієм χ^2 . Результати вважали вірогідними, якщо рівень значущості був 95 % ($p < 0,05$), що прийнято при оцінці результатів біологічних досліджень [23].

complications they cause for 2020 to 2025 years, Scientific works have been found from PubMed/PMC, Scopus, Web of Science, journal archives, and official resources of the World Health Organization (WHO), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC, USA), and the Ministry of Health of Ukraine. The following keywords were used in the search: «blast injury,» «burns,» «wound infection,» «*Pseudomonas aeruginosa*,» «nosocomial infection / HAI,» and «antimicrobial resistance.» The review also included systematic reviews, prospective and retrospective studies, clinical guidelines, and local (including national) reports [20, 21].

A total of 32 hospital isolates of *P. aeruginosa* obtained from wound specimens of patients hospitalized with blast injuries and burn disease were identified and studied. The isolates were obtained from wound exudates of patients treated at a medical facility providing care to military personnel and civilians injured in combat conditions during the period 2024–2025.

The main selection criteria included: injury to the patient, the presence of an explosive injury or burn disease obtained as a result of hostilities, as well as the results of a microbiological examination of the wound, which indicated the presence or suspicion of an infectious process in accordance with the internal regulations of the institution.

Material collection was carried out under operating or dressing conditions after preliminary antiseptic treatment of wound edges or washing of exudate with saline solution. The resulting sample was taken with a sterile swab, placed in sterile sugar broth and transported to the laboratory no later than two hours after collection. Microbiological investigations were performed according to EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) guidelines [22]. As a result, 32 *P. aeruginosa* strains were identified.

Microbial suspensions with standardized cell concentrations were prepared using a Denci-La-Meter (PLIVA-Lachema) according to the McFarland scale, following the manufacturer's instructions. Antibiotic susceptibility of the isolates was determined by the disk diffusion method (DDM) on Mueller–Hinton agar using commercially available certified antibiotic disks (HiMedia, India) in accordance with current regulatory documents [22].

The *P. aeruginosa* strains were classified as MDR or XDR according to ECDC/CDC criteria, based on the number of antimicrobial classes to which they exhibited resistance.

The obtained results were analyzed using descriptive and variation statistics in MS Excel 2010 and Biostat software, with calculation of the standard error of proportion (s_p). The difference in relative measures was evaluated according to the χ^2 (chi-square) test were considered statistically significant at a confidence level of 95 % ($p < 0.05$), as commonly accepted in biological research [23].

РЕЗУЛЬТАТИ

Для досягнення мети даної роботи обстеження проводилось серед поранених в перші 2 доби після госпіталізації. Більшість пацієнтів мали ознаки

RESULTS

To achieve the aim of this study, examinations were conducted among patients within the first 2 days after hospitalization. Most patients exhibited signs

гнійно-запальних процесів кінцівок та ознаки опікової хвороби.

Встановлено, що у 47 % випадків етіологічним фактором ранової інфекції були грампозитивні бактерії: з них 42,0 % – стафілококи, а 5 % – стрептококи. Грамнегативні бактерії у хворих зустрічалися в 53 % випадках. Серед них значну частку складали *K. pneumoniae* (13,0 %), *E. coli* (6,4 %), *Proteus spp.* (9,3 %) та *P. aeruginosa* (11 %). Питома вага інших бактерій (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Bacillus spp.*, *Acinetobacter spp.*) була значна меншою, їх кількість складала 3–4,5 % (рис. 1).

of purulent-inflammatory processes in the extremities as well as indications of burn disease.

It was found that in 47 % of cases, the etiological agents of wound infection were Gram-positive bacteria: among them, 42.0 % were *Staphylococcus spp.*, and 5 % were *Streptococcus spp.* Gram-negative bacteria were identified in 53 % of the patients. Among these, a significant proportion consisted of *Klebsiella pneumoniae* (13.0 %), *Escherichia coli* (6.4 %), *Proteus spp.* (9.3 %), and *Pseudomonas aeruginosa* (11 %). The prevalence of other bacteria (*Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Bacillus spp.*, *Acinetobacter spp.*) was considerably lower, ranging from 3 % to 4.5 % (Fig. 1).

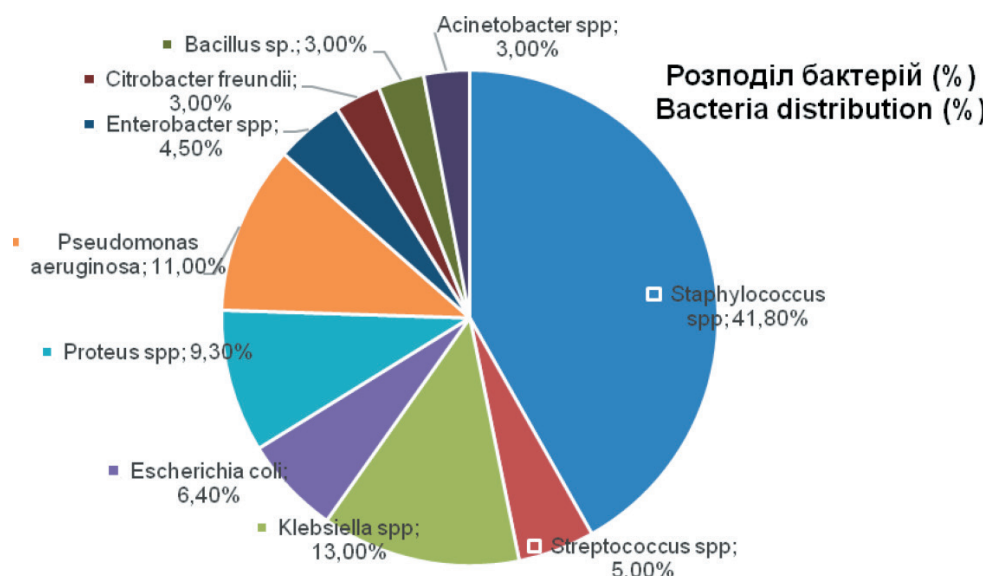


Рис.1. Розподіл бактерій (%), виділених від хворих з рановою інфекцією
Fig. 1. Distribution of bacteria (%) isolated from patients with wound infections

Аналізуючи мікробіоциноз ранового вмісту слід зазначити, що грамнегативна мікрофлора незначно переважала над грампозитивною. Серед ентеробактерій домінували такі опортуністичні патогени, як *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa* (11–13 %). У меншій мірі були виділені *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* та *Citrobacter freundii* (3–9 %). Серед грампозитивних представників провідна роль належала стафілококам, що підвищує ймовірність наявності MRSA-штамів, тому цей фактор слід враховувати при виборі емпіричної терапії.

Таким чином, етіологічна структура ранової інфекції представлена змішаною мікрофлорою з переважанням грамнегативних мікроорганізмів. Основними етіологічними чинниками залишаються *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae* та *P. aeruginosa*.

Основними етіологічними чинниками залишаються *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae* та *Pseudomonas aeruginosa*.

Антибіотикотерапія й надалі є базовим підходом у лікуванні синьогнійної інфекції, але стрімке зростання антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* істотно обмежує терапевтичний вибір антибактеріальних засобів. Аналіз літературних даних і результати наших досліджень продемонстрували відсутність антибіотиків, до яких чутливість становила б 100 % [24, 25].

Analyzing the microbiocenosis of wound exudates, it should be noted that Gram-negative microflora slightly predominated over Gram-positive bacteria. Among the *Enterobacteriaceae*, opportunistic pathogens such as *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* (11–13 %) were dominant. To a lesser extent, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* and *Citrobacter freundii* (3–9 %) were isolated. Among Gram-positive bacteria, *Staphylococcus spp.* played a leading role, increasing the likelihood of the presence of MRSA strains; therefore, this factor should be considered when selecting empirical therapy.

Thus, the etiological structure of wound infections is represented by a mixed microbiota with a predominance of Gram-negative microorganisms. The main pathogens remain *Staphylococcus spp.*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa*.

Antibiotic therapy remains the primary treatment for *P. aeruginosa* infections. However, it should be emphasized that in the context of rapidly increasing antibiotic resistance, the arsenal of antibiotics effective against *P. aeruginosa* is rapidly decreasing. Both literature data and the results of our studying indicate the absence of antibiotics to which 100 % of the isolated strains were susceptible [24, 25]. The results of antibiotic susceptibility testing are presented in Table 1.

За результатами визначення антибіотикочутливості були отримані такі дані (табл. 1).

Таблиця 1. Показники антибіотикочутливості госпітальних штамів *P. aeruginosa* (n = 32)
Table 1. Antibiotic susceptibility of hospital *P. aeruginosa* strains (n = 32)

Антибіотики Antibiotic	Чутливі Susceptible		Помірно-чутливі Intermediate		Сстійкі Resistant	
	n	% ± m	n	% ± m	n	% ± m
Цефтазидим / Ceftazidime			19	59,3 ± 6,1	13	40,7 ± 6,6
Цефтазидим/авіабактам Ceftazidime/Avibactam	21	65,6 ± 6,6			11	34,3 ± 4,8
Цефепім / Cefepime			10	31,2 ± 6,1	22	68,7 ± 6,8
Імепенем / Imipenem			9	28,1 ± 6,6	23	71,8 ± 6,4
Меропенем / Meropenem	22	68,7 ± 6,8			10	31,2 ± 5,5
Азтреонам / Aztreonam	2	6,25 ± 4,3	16	50,0 ± 8,8	14	43,7 ± 5,5
Амікацин / Amikacin	20	62,5 ± 6,5			12	37,5 ± 5,5
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin			8	25,0 ± 6,2	24	75,0 ± 3,1
Левовфлоксацин / Levofloxacin			10	31,2 ± 6,1	22	68,7 ± 6,8

Найбільшою активністю по відношенню до досліджених штамів *P. aeruginosa* володіли цефтазидим/авіабактам, меропенем та амікацин, частота чутливості до яких склала від 61,9 до 66,7 %. Помірна активність антибіотиків визначалась до піперациліну/тазобактаму, азтреонаму імепенему та цефепіму (від 29–60 % штамів *P. aeruginosa* були помірно-чутливими). Найменшу активність виявляли цефтазидим, цефепім, імепенем, ципрофлоксацин та левофлоксацин, чутливість до цих препаратів майже не визначалась.

Для отримання більш високої інформативності рівня резистентності до антибіотиків *P. aeruginosa* було поділено на MDR та XDR-штами.

За критеріями EUCAST серед усіх виділених штамів 11,9 % відносились до полірезистентних (MDR), а 76,5 % виявилися мікроорганізми з розширеною резистентністю (XDR) (рис. 2).

The highest activity against the studied *P. aeruginosa* strains was observed for ceftazidime/avibactam, meropenem, and amikacin, with susceptibility rates ranging from 61.9 % to 66.7 %. Moderate antibiotic activity was observed for piperacillin/tazobactam, aztreonam, imipenem, and cefepime, with 29–60 % of *P. aeruginosa* strains being intermediately susceptible. The lowest activity was observed for ceftazidime, cefepime, imipenem, ciprofloxacin, and levofloxacin, with almost no susceptibility detected.

To obtain a more informative assessment of *P. aeruginosa* antibiotic resistance, the strains were classified as MDR and XDR. According to EUCAST criteria, 11.9 % of all isolated strains were multidrug-resistant (MDR), while 76.5 % were extensively drug-resistant (XDR) microorganisms (Fig. 2).

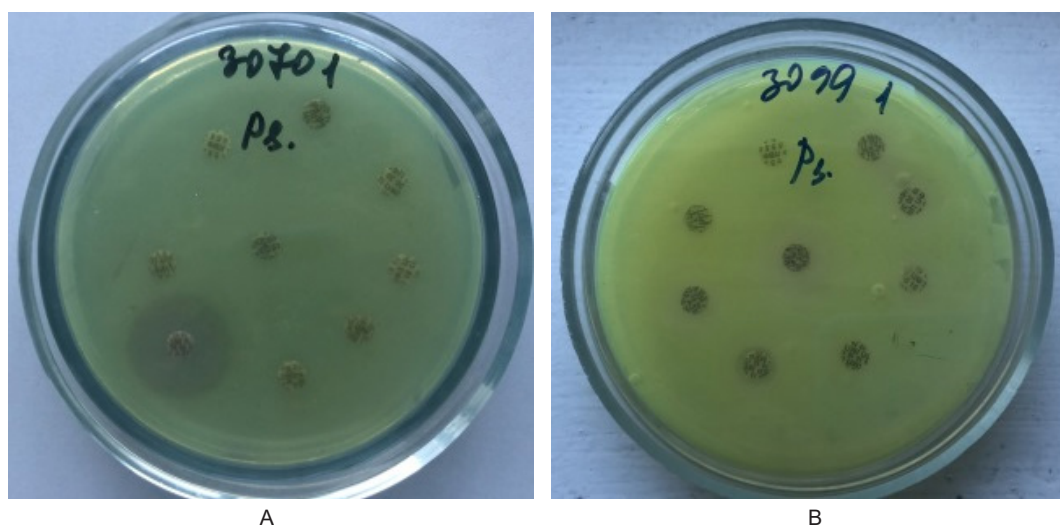


Рис. 2. Полірезистентні штами *P. aeruginosa* (А. – MDR, В. – XDR)
Fig. 2. Multidrug-resistant *P. aeruginosa* strains (A – MDR, B – XDR)

Отримані дані свідчать про високий рівень антибіотикорезистентності досліджуваних штамів *P. aeruginosa*, що значно ускладнює вибір ефективної емпіричної терапії. Результати вказують на критичну

The obtained data indicate a high level of antibiotic resistance among the studied *P. aeruginosa* strains, which significantly complicates the selection of effective empirical therapy. The results indicate the critical

важливість впровадження стандартизованих схем антибіотикотерапії та адаптації лікування під конкретного пацієнта.

Крім того, дані дослідження визначають важливість впровадження програм антибіотикостратегії, які передбачають раціональне призначення антибіотиків, регулярний моніторинг чутливості та контроль за використанням резервних препаратів. Подальше поширення резистентних штамів може призвести до обмеження терапевтичних можливостей і збільшення ризику розвитку ускладнень у пацієнтів.

ОБГОВОРЕННЯ

В умовах бойових дій збільшується частота полімікробних інфекцій та контамінації нетиповими субстратами (ґрунт, вода, продукти корозії). Евакуація, багатоетапне лікування й зміни у догляді (перевантаженість закладів охорони здоров'я) сприяють поширенню ВЛІ та антибіотикорезистентності. Українські звіти 2022–2024 рр. документують високі рівні грамнегативної колонізації та зростання MDR-штамів у поранених [26].

Емпірична терапія тяжких інфекцій ранового ґенезу повинна базуватися на епідеміологічних даних та враховувати наявність MDR-штамів. При підозрі на інфекцію, викликану *P. Aeruginosa*, рекомендовані антипсевдомонадні β-лактами (піперацилін/тазобактам, цефепім, меропенем, або новіші комбінації, такі як цефтазидим/авібактам, цефтолозан/тазобактам) з урахуванням тяжкості та фармакокінетичних змін в опікових пацієнтів. При наявності XDR-штамів застосовують цефідерокол або комбінації ліків; колістин лишається останнім резервом, проте має нефротоксичність і обмежену ефективність проти біоплівки [27].

Оптимізація дозування антимікробних препаратів є критично важливою при лікуванні пацієнтів з великими опіками, оскільки у них спостерігається підвищений об'єм розподілу та прискорений кліренс ліків. Ці фізіологічні зміни можуть призводити до недостатньої концентрації антибіотиків у тканинах, що підвищує ризик неефективності терапії та розвитку резистентності [28].

У випадках тяжкої бактеріємії, при необхідності застосування інтенсивної терапії, використовується комбінована антибіотикотерапія, наприклад, може бути доцільним поєднання аміноглікозидів з β-лактамами. Такі комбінації забезпечують синергійний ефект, що підвищує їх бактерицидну активність та знижує ймовірність розвитку резистентності [29].

Враховуючи ці аспекти, важливо проводити моніторинг фармакокінетики у пацієнтів з опіками та коригувати дозування препаратів відповідно до їх індивідуальних потреб. Це дозволяє досягти оптимальних терапевтичних концентрацій та забезпечити ефективне лікування інфекцій.

Застосування місцевих методів лікування, таких як антисептики, перев'язувальні матеріали зі сріблом та терапія із використанням негативного тиску (NPWT), сприяє зниженню концентрації бактерій у рані. У клінічних дослідженнях зростає інтерес до фаготерапії, антимікробних пептидів, наночасток, ліпосом та біополімерів як доповнення до системної терапії [30]. Але на сьогодні поки що недостатньо

importance of implementing standardized antibiotic therapy regimens and adapting treatment to a specific patient.

Moreover, the study highlights the importance of implementing antibiotic stewardship programs, which involve rational prescribing of antibiotics, regular monitoring of susceptibility, and careful control of the use of reserve drugs. Further accumulation of resistant strains may lead to limited therapeutic options and an increased risk of complications in patients.

DISCUSSION

In conditions of armed conflict, the frequency of polymicrobial infections and contamination with atypical substrates (soil, water, corrosion products) increases. Evacuation, multi-stage treatment, and changes in patient care (overcrowding in healthcare facilities) contribute to the spread of nosocomial infections and antibiotic resistance. Ukrainian reports from 2022–2024 document high levels of Gram-negative colonization and an increase in MDR strains among injured patients [26].

Empirical therapy for severe wound infections should be based on epidemiological data and take into account the presence of MDR strains. In cases of suspected *P. aeruginosa* infection, anti-pseudomonal β-lactams (piperacillin/tazobactam, cefepime, meropenem, or newer combinations such as ceftazidime/avibactam or ceftolozane/tazobactam) are recommended, considering the severity of infection and pharmacokinetic changes in burn patients. For XDR strains, ceftiderocol or combination therapy may be used; colistin remains a last-resort option but is nephrotoxic and has limited efficacy against biofilms [27].

Optimizing antimicrobial dosing is critically important in patients with extensive burns, as they exhibit increased volume of distribution and accelerated drug clearance. These physiological changes may result in subtherapeutic antibiotic tissue concentrations, increasing the risk of treatment failure and resistance development [28].

In cases of severe bacteremia requiring intensive therapy, combination antibiotic therapy is often used, for example, the combination of aminoglycosides with β-lactams. Such combinations provide a synergistic effect, enhancing bactericidal activity and reducing the likelihood of resistance development [29].

Given these considerations, it is important to monitor pharmacokinetics in burn patients and adjust drug dosages according to individual needs. This allows achieving optimal therapeutic concentrations and effective infection management.

The use of local treatment methods, such as antiseptics, silver-containing dressings, and negative pressure wound therapy (NPWT), helps reduce bacterial load in wounds. There is increasing interest in phage therapy, antimicrobial peptides, nanoparticles, liposomes, and biopolymers as adjuncts to systemic therapy [30]. However, to date, there is insufficient evidence for widespread clinical implementation of these approaches.

Analysis of the data obtained in this study demonstrates that *P. aeruginosa* strains isolated from patients with blast injuries and burn disease were susceptible

проведених результатів досліджень для ширшого впровадження цих компонентів у клінічну практику.

Аналіз показників, які були визначені в даній науковій роботі демонструють, що виділені штами *P. aeruginosa* від пацієнтів з вибуховими пораненнями та опіковою хворобою мали чутливість до цефтазидиму/авіабактаму, меропенему та амікацину, частота чутливості до цих антибіотиків склала від 61,9 % до 66,7 %. Отримані дані узгоджуються з рекомендованими настановами та можуть бути використанні як емпірична терапія в клінічній практиці.

У коротко- та середньостроковій перспективі проблема антибіотикорезистентності у пацієнтів з опіками й вибуховими пораненнями залишатиметься актуальною. Необхідно впроваджувати мультицентрові дослідження епідеміології та результати визначення антибіограм. Проводити оцінку ефективності нових антисептиків, бактеріофагів і антибіотиків проти антибіотикорезистентних штамів *P. aeruginosa*. Стандартизувати протоколи інфекційного контролю у кризових умовах, залучати інвестиції в наукові дослідження та лабораторну інфраструктуру.

ВИСНОВКИ

Проведене дослідження показало, що при ранових інфекціях кількість грамнегативних і грампозитивних штамів була практично однаковою (53 % і 47 % відповідно). Відомо, що грамнегативні мікроорганізми частіше асоціюються з тяжкими інфекційними ускладненнями та характеризуються вищою стійкістю до антибактеріальних препаратів порівняно з грампозитивними бактеріями. Ранова інфекція, спричинена грамнегативною мікрофлорою, нерідко потребує лікування у відділенні інтенсивної терапії, і такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку ускладнень і летальних наслідків.

Питома вага штамів *P. aeruginosa* серед збудників ранової інфекції складала 11 %.

Результати дослідження антибіотикорезистентності свідчать про високу варіабельність чутливості штамів *P. aeruginosa* до різних антибіотиків. Найбільш ефективними препаратами залишаються цефтазидим/авіабактам, меропенем та амікацин, що робить їх препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених цим збудником.

Препарати з помірною активністю, такі як піперацилін/тазобактам, азтреонам, імепенем та цефепім, можуть використовуватись за наявності чутливих штамів, проте потребують контролю терапевтичного ефекту.

Низька ефективність цефтазидиму, цефепіму, імепенему, ципрофлоксацину та левофлоксацину підкреслює необхідність регулярного моніторингу антибіотикочутливості та дотримання принципів раціональної антибіотикотерапії для запобігання поширенню резистентних штамів *P. aeruginosa*.

Встановлено, що серед виділених штамів *P. Aeruginosa*, кількість полірезистентних (MDR) складала 11,9 %, а 76,5 % виявилися мікроорганізмами з розширеною резистентністю (XDR) тобто стійкими практично до всіх антибактеріальних препаратів, включаючи резервні.

to ceftazidime/avibactam, meropenem, and amikacin, with susceptibility rates ranging from 61.9 % to 66.7 %. These findings are consistent with recommended guidelines and may be used as empirical therapy in clinical practice.

In the short- and medium-term perspective, antibiotic resistance in patients with burns and blast injuries will remain a significant challenge. Implementation of multicenter epidemiological studies and cumulative antibiogram analysis is necessary. The evaluation of new antiseptics, bacteriophages, and antibiotics against resistant *P. aeruginosa* strains should be pursued. Infection control protocols should be standardized in crisis conditions, and investment in research and laboratory infrastructure is essential.

CONCLUSIONS

The study showed that in wound infections, the proportions of Gram-negative and Gram-positive strains were approximately equal (53 % and 47 %, respectively). Gram-negative microorganisms are more often associated with severe infectious complications and exhibit higher resistance to antibacterial agents compared to Gram-positive bacteria. Wound infections caused by Gram-negative flora often require intensive care, with an increased risk of complications and mortality.

The prevalence of *P. aeruginosa* among wound infection pathogens was 11 %.

Antibiotic resistance results indicate high variability in *P. aeruginosa* susceptibility to different antibiotics. The most effective agents remain ceftazidime/avibactam, meropenem, and amikacin, making them drugs of choice for infections caused by this pathogen.

Antibiotics with moderate activity, such as piperacillin/tazobactam, aztreonam, imipenem, and cefepime, may be used for susceptible strains but require monitoring of therapeutic efficacy.

The low efficacy of ceftazidime, cefepime, imipenem, ciprofloxacin, and levofloxacin emphasizes the need for regular monitoring of antibiotic susceptibility and adherence to rational antibiotic therapy principles to prevent the spread of resistant *P. aeruginosa* strains.

Among the isolated *P. aeruginosa* strains, 11.9 % were multidrug-resistant (MDR), and 76.5 % were extensively drug-resistant (XDR), i.e., resistant to nearly all antibacterial agents, including reserve drugs.

These results are important for optimizing empirical therapy and developing clinical treatment protocols for infections caused by this pathogen.

The need for regular regional monitoring of antibiotic sensitivity, especially at the level of individual medical institutions, is due to the need to develop effective local treatment protocols.

The rapid increase in the level of antibiotic resistance highlights the need for a personalized

Отримані результати мають важливе значення для оптимізації емпіричної терапії та розробки клінічних протоколів лікування інфекцій, зумовлених цим патогеном.

Необхідність регулярного регіонального моніторингу антибіотикочутливості, особливо на рівні окремих медичних установ, зумовлена потребою в розробці ефективних локальних протоколів лікування.

Стрімке зростання рівня антибіотикорезистентності підкреслює необхідність персоніфікованого підходу до терапії та обов'язкового визначення чутливості збудників у кожному клінічному випадку. Особливого значення це набуває при лікуванні пацієнтів із бойовими та рановими ураженнями. Встановлення антибіотикочутливості мікроорганізмів у таких умовах сприяє підвищенню ефективності терапії та зниженню ризику рецидивів і ускладнень.

approach to therapy and mandatory determination of the susceptibility of pathogens in each clinical case. This becomes especially important in the treatment of patients with combat and wound lesions. Establishing antibiotic sensitivity of microorganisms in such conditions contributes to increasing the effectiveness of therapy and reducing the risk of relapses and complications.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Roy S., Mukherjee P., Kundu S., Majumder D., Raychaudhuri V., Choudhury L. Microbial infections in burn patients. *Acute and Critical Care*. 2024. Vol. 39, № 2. P. 214–225. DOI: <https://doi.org/10.4266/acc.2023.01571>
2. Sanjar F., Millan C.P., Leung K.P. Phylogenetic evaluation and genotypic identification of burn-related *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from post-burn human infections during hospitalization. *Pathogens and Disease*. 2024. Vol. 82, ftae021. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftae021>
3. Cavallo I., Sivori F., Mastrofrancesco A., Abril E., Pontone M., Di Domenico E.G., et al. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2024. Vol. 13, № 2. P. 109. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology13020109>
4. Белей Н.А., Лоскутов О.А., Строкань А.М., Ізмайлова О.Б. Еволюція мікробіологічного пейзажу ранових інфекцій у військово-службовців під час повномасштабного вторгнення росії: ретроспективне когортне дослідження (2022–2024 рр.). *Медицина невідкладних станів*. 2024. Т. 20, № 7. С. 615–621. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1767>
5. Лаврик Г.С., Тимчук І.В., Руминська Т.М., Павлій С.Й., Герич Г.І., Корнійчук О.П. [та ін.]. Інфікування клебсієлами та псевдомонадами міно-вибухових ран: частота виділення їх на третьому етапі евакуації; спектр їхньої резистентності; чутливість до протимікробних лікарських засобів; загальні правила військово-медичної допомоги. *Львівський клінічний вісник*. 2023. Т. 3–4. № 43–44. С. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2023.03-04.029>
6. Kovalchuk V., Kondratiuk V., McGann P., Jones B.T., Fomina N., Nazarchuk O., et al. Temporal evolution of bacterial species and their antimicrobial resistance characteristics in wound infections of war-related injuries in Ukraine from 2014 to 2023. *Journal of Hospital Infection*. 2024. Vol. 152. P. 99–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.011>
7. Wood S.J., Kuzel T.M., Shafikhani S.H. *Pseudomonas aeruginosa*: infections, animal modeling, and therapeutic strategies. *Cells*. 2023. Vol. 12, № 1. P. 199. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12010199>
8. Greenhalgh D.G., Palmieri T.L., Klein M.B. *Diagnosis and treatment of infections in the burn patient*. *European Burn Journal*. 2024. Vol. 5, № 3. P. 296–308. DOI: <https://doi.org/10.3390/ejb5030028>
9. Weaver A.A., Parmar D., Junker E.A., Sweedler J.V., Shrout J.D. Differential spreading of rhamnolipid congeners from *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Applied Bio Materials*. 2023. Vol. 6, № 11. P. 4914–4921. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00641>
10. Pei Y., Hamar P., Pei D.S. Deciphering multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: mechanistic insights and environmental risks. *Toxics (Basel)*. 2025. Vol. 13, № 4. P. 303. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics13040303>
11. Abdi F.A., Motumma A.N., Kalayu A.A., Abegaz W.E. Prevalence and antimicrobial-resistant patterns of *Pseudomonas aeruginosa* among burn patients attending Yekatit 12 Hospital Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2024. Vol. 19, № 3. P. e0289586. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289586>
12. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A., Mathers A.J., Satlin M.J., Bonomo R.A. Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024. P. ciae403. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>

REFERENCES

1. Roy S., Mukherjee P., Kundu S., Majumder D., Raychaudhuri V., Choudhury L. Microbial infections in burn patients. *Acute and Critical Care*. 2024;39(2):214–25. DOI: <https://doi.org/10.4266/acc.2023.01571>
2. Sanjar F., Millan CP, Leung KP. Phylogenetic evaluation and genotypic identification of burn-related *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from post-burn human infections during hospitalization. *Pathogens and Disease*. 2024;82:ftae021. DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftae021>
3. Cavallo I, Sivori F, Mastrofrancesco A, Abril E, Pontone M, Di Domenico EG, et al. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology (Basel)*. 2024;13(2):109. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology13020109>
4. Beley N, Loskutov O, Strokany A, Izmaylova O. Evolution of the microbiota of wound infections in military personnel during the full-scale Russian invasion: a retrospective cohort study (2022–2024). *Emergency Medicine*. 2024;20(7):615–21. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.7.2024.1767>
5. Lavryk G, Tymchuk I, Rumynska T, Pavliy S, Herych G, Korniychuk O, et al. Infection with *Klebsiella* and *Pseudomonas* in mine-blast wounds: frequency of their isolation at the third stage of evacuation; spectrum of their resistance; sensitivity to antimicrobial drugs; general rules of military medical care. *Lviv Clinical Bulletin*. 2023;(3–4(43–44)):29–36. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2023.03-04.029>
6. Kovalchuk V, Kondratiuk V, McGann P, Jones BT, Fomina N, Nazarchuk O, et al. Temporal evolution of bacterial species and their antimicrobial resistance characteristics in wound infections of war-related injuries in Ukraine from 2014 to 2023. *Journal of Hospital Infection*. 2024;152:99–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.06.011>
7. Wood SJ, Kuzel TM, Shafikhani SH. *Pseudomonas aeruginosa*: infections, animal modeling, and therapeutic strategies. *Cells*. 2023;12(1):199. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12010199>
8. Greenhalgh DG, Palmieri TL, Klein MB. *Diagnosis and treatment of infections in the burn patient*. *European Burn Journal*. 2024;5(3):296–308. DOI: <https://doi.org/10.3390/ejb5030028>
9. Weaver AA, Parmar D, Junker EA, Sweedler JV, Shrout JD. Differential spreading of rhamnolipid congeners from *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Applied Bio Materials*. 2023;6(11):4914–21. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00641>
10. Pei Y, Hamar P, Pei DS. Deciphering multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: mechanistic insights and environmental risks. *Toxics (Basel)*. 2025;13(4):303. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics13040303>
11. Abdi FA, Motumma AN, Kalayu AA, Abegaz WE. Prevalence and antimicrobial-resistant patterns of *Pseudomonas aeruginosa* among burn patients attending Yekatit 12 Hospital Medical College, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2024;19(3):e0289586. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289586>
12. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024:ciae403. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>

13. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. *Water (Basel)*. 2020. Vol. 12, № 12. P. 3313. DOI: <https://doi.org/10.3390/w12123313>
14. Lorusso A.B., Carrara J.A., Barroso C.D.N., Tuon F.F., Faoro H. Role of efflux pumps on antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 24. P. 15779. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415779>
15. Michaelis C., Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 2. P. 328. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
16. Bhat B.A., Mir R.A., Qadri H., Dhiman R., Almilaibary A., Alkhanani M., et al. Integrins in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. *Frontiers in Microbiology*. 2023. Vol. 14. P. 1231938. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1231938>
17. Gomersall J., Mortimer K., Hassan D., Whitehead K.A., Slate A.J., Ryder S.F., et al. Ten-year analysis of bacterial colonisation and outcomes of major burn patients with a focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*. 2023. Vol. 12, № 1. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010042>
18. Urena H., Aliieva N., Matolinets N., Hemsley C., Holcomb J.B., Samchuk O., et al. Cumulative antibiogram results of over 6800 diagnostic isolates from the First Lviv Territorial Medical Union, Ukraine. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025. Vol. 25, № 4. P. e200–e201. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00116-1)
19. Kuzin I., Matskov O., Bondar R., Lapin R., Vovk T., Howard A., et al. Notes from the field: responding to the wartime spread of antimicrobial-resistant organisms – Ukraine, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023. Vol. 72. P. 1333–1334. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7249a5>
20. Elfadadny A., Ragab R.F., AlHarbi M., Badshah F., Ibáñez-Arancibia E., Farag A., et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology*. 2024. Vol. 15. P. 1374466. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374466>
21. Hemmati J., Azizi M., Asghari B., Arabestani M.R. Multidrug-resistant pathogens in burn wound, prevention, diagnosis, and therapeutic approaches (conventional antimicrobials and nanoparticles). *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2023. P. 8854311. DOI: <http://doi.org/10.1155/2023/8854311>
22. Документи Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів. URL: <https://surl.li/rtmfsp>
23. Rahman H.A., Noraidi A., Hj Khalid A., Mohamad-Adam A., Zahari N., Tuming N.E. Practical guide to calculate sample size for chi-square test in biomedical research. *BioMed Central Medical Research Methodology*. 2025. Vol. 25. P. 144. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12874-025-02584-4>
24. La Rosa R., Molin S., Johansen H.K. *Pseudomonas aeruginosa*: persistence beyond antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*. 2025. Vol. 33, № 10. P. 1076–1084. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tim.2025.05.004>
25. Arslan E., Coşkun M.K., Çobanoğlu Ş., Aslan M.H., Yazıcı A. Effects of four antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* motility, biofilm formation, and biofilm-specific antibiotic resistance genes expression. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2023. Vol. 106, № 3. P. 115931. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.115931>
26. Holubnycha V.M., Kholodylo O.V. War impact on antimicrobial resistance and bacteriological profile of wound infections in Ukraine. *Communicable Medicine (London)*. 2025. Vol. 5, № 1. P. 394. DOI: <http://doi.org/10.1038/s43856-025-01056-6>
27. Mondol S.M., Islam M.R., Mia M.E., Hassan M.H., Farhad F., Akter K., et al. Molecular and genomic insights into multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* causing burn wound infections in Bangladesh. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, № 1. P. 25445. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-025-11614-6>
28. Pruskowski K.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents in burn patients. *Surgical Infections (Larchmont)*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 77–82. DOI: <http://doi.org/10.1089/sur.2020.375>
29. Tebano G., la Martire G., Raumer L., Cricca M., Melandri D., Pea F., et al. Which are the best regimens of broad-spectrum beta-lactam antibiotics in burn patients? A systematic review of evidence from pharmacology studies. *Antibiotics (Basel)*. 2023. Vol. 12, № 12. P. 1737. DOI: <http://doi.org/10.3390/antibiotics12121737>
30. Sedighi O., Bednarke B., Sherriff H., Doiron A.L. Nanoparticle-based strategies for managing biofilm infections in wounds: a comprehensive review. *ACS American Chemical Society Omega*. 2024. Vol. 9, № 26. P. 27853–27871. DOI: <http://doi.org/10.1021/acsomega.4c02343>
13. Serwecińska L. Antimicrobials and antibiotic-resistant bacteria: a risk to the environment and to public health. *Water (Basel)*. 2020;12(12):3313. DOI: <https://doi.org/10.3390/w12123313>
14. Lorusso AB, Carrara JA, Barroso CDN, Tuon FF, Faoro H. Role of efflux pumps on antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15779. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232415779>
15. Michaelis C, Grohmann E. Horizontal gene transfer of antibiotic resistance genes in biofilms. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):328. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020328>
16. Bhat BA, Mir RA, Qadri H, Dhiman R, Almilaibary A, Alkhanani M, et al. Integrins in the development of antimicrobial resistance: critical review and perspectives. *Frontiers in Microbiology*. 2023;14:1231938. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1231938>
17. Gomersall J, Mortimer K, Hassan D, Whitehead KA, Slate AJ, Ryder SF, et al. Ten-year analysis of bacterial colonisation and outcomes of major burn patients with a focus on *Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*. 2023;12(1):42. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12010042>
18. Urena H, Aliieva N, Matolinets N, Hemsley C, Holcomb JB, Samchuk O, et al. Cumulative antibiogram results of over 6800 diagnostic isolates from the First Lviv Territorial Medical Union, Ukraine. *The Lancet Infectious Diseases*. 2025;25(4):e200–1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00116-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00116-1)
19. Kuzin I, Matskov O, Bondar R, Lapin R, Vovk T, Howard A, et al. Notes from the field: responding to the wartime spread of antimicrobial-resistant organisms – Ukraine, 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023;72:1333–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7249a5>
20. Elfadadny A, Ragab RF, AlHarbi M, Badshah F, Ibáñez-Arancibia E, Farag A, et al. Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1374466. DOI: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374466>
21. Hemmati J, Azizi M, Asghari B, Arabestani MR. Multidrug-resistant pathogens in burn wound, prevention, diagnosis, and therapeutic approaches (conventional antimicrobials and nanoparticles). *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2023;8854311. DOI: <http://doi.org/10.1155/2023/8854311>
22. The documents of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing. (In Ukrainian). URL: <https://surl.li/rtmfsp>
23. Rahman HA, Noraidi A, Hj Khalid A, Mohamad-Adam A, Zahari N, Tuming NE. Practical guide to calculate sample size for chi-square test in biomedical research. *BioMed Central Medical Research Methodology*. 2025;25:144. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12874-025-02584-4>
24. La Rosa R, Molin S, Johansen HK. *Pseudomonas aeruginosa*: persistence beyond antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*. 2025;33(10):1076–84. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.tim.2025.05.004>
25. Arslan E, Coşkun MK, Çobanoğlu Ş, Aslan MH, Yazıcı A. Effects of four antibiotics on *Pseudomonas aeruginosa* motility, biofilm formation, and biofilm-specific antibiotic resistance genes expression. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2023;106(3):115931. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2023.115931>
26. Holubnycha VM, Kholodylo OV. War impact on antimicrobial resistance and bacteriological profile of wound infections in Ukraine. *Communicable Medicine (London)*. 2025;5(1):394. DOI: <http://doi.org/10.1038/s43856-025-01056-6>
27. Mondol SM, Islam MR, Mia ME, Hassan MH, Farhad F, Akter K, et al. Molecular and genomic insights into multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* causing burn wound infections in Bangladesh. *Scientific Reports*. 2025;15(1):25445. DOI: <http://doi.org/10.1038/s41598-025-11614-6>
28. Pruskowski KA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents in burn patients. *Surgical Infections (Larchmont)*. 2021;22(1):77–82. DOI: <http://doi.org/10.1089/sur.2020.375>
29. Tebano G, la Martire G, Raumer L, Cricca M, Melandri D, Pea F, et al. Which are the best regimens of broad-spectrum beta-lactam antibiotics in burn patients? A systematic review of evidence from pharmacology studies. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(12):1737. DOI: <http://doi.org/10.3390/antibiotics12121737>
30. Sedighi O, Bednarke B, Sherriff H, Doiron AL. Nanoparticle-based strategies for managing biofilm infections in wounds: a comprehensive review. *ACS American Chemical Society Omega*. 2024;9(26):27853–71. DOI: <http://doi.org/10.1021/acsomega.4c02343>

Обмеження дослідження

Дослідження має обсерваційний одноцентровий характер, що обмежує можливість встановлення причинно-наслідкових зв'язків та зберігає ризик селекційного зміщення.

Limitations of the study

The study has an observational single-center design, limiting the ability to establish causal relationships and retaining the risk of selection bias. Sample size and structure may affect

Розмір і структура вибірки можуть впливати на точність оцінок та узагальнюваність отриманих результатів, зважаючи на локальні особливості маршрутизації пацієнтів і практики антибіотикотерапії в Україні. Визначення чутливості мікроорганізмів проводили з використанням одного лабораторного методу без рутинного визначення мінімальних інгібуючих концентрацій (MIK), що могло вплинути на інтерпретацію окремих показників. Застосування методів визначення MIK та молекулярно-генетичних (ПЛР) тестів для детекції генів резистентності могло б підвищити точність оцінки антибіотикочутливості, однак їх широке впровадження було обмежене організаційними та ресурсними складнощами в умовах воєнного стану. Крім того, дослідження оцінювало лише *in vitro* чутливість без аналізу клінічних наслідків антибактеріальної терапії. Для підтвердження отриманих висновків доцільні проспективні мультицентрові дослідження з більшими вибірками, що поєднують визначення MIK, молекулярні методи та клінічну валідацію результатів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати створюють основу для подальшого вивчення механізмів формування антибіотикорезистентності *P. aeruginosa* у пацієнтів з рановими інфекціями та опіковою хворобою. Перспективним напрямком є проведення молекулярно-генетичних досліджень з метою виявлення генів, відповідальних за резистентність до карбапенемів, аміноглікозидів та β -лактамних антибіотиків.

Подальші дослідження також доцільно спрямувати на оцінку ефективності комбінацій сучасних антибактеріальних препаратів і антисиньогінних бактеріофагів, що може стати альтернативою традиційній антибіотикотерапії. Важливим завданням залишається створення локальних баз даних антибіотикочутливості, які дозволять проводити моніторинг динаміки резистентності *P. aeruginosa* у межах окремих лікувальних закладів.

Розширення вибірки та проведення мультицентрових досліджень дадуть змогу розробити ефективні регіональні протоколи емпіричної антибіотикотерапії, підвищити ефективність лікування інфекційних ускладнень і знизити частоту виникнення полірезистентних штамів.

Конфлікт інтересів

Автори не мають конфлікту інтересів, про який слід заявити.

Дотримання етичних норм

Дослідження не порушує етичних норм, оскільки не передбачає прямої участі пацієнтів та втручань у їхній стан здоров'я та проводилось виключно на виділених штамів.

Використання штучного інтелекту

Усі етапи роботи – від концептуалізації до фінального редагування – виконані без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Первинні дані та матеріали

Для дослідження використано 32 лікарняні штами *Pseudomonas aeruginosa*, виділені з ран госпіталізованих пацієнтів. Зразки збирали стерильно та зберігали при +4 °C для проведення мікробіологічного дослідження.

the accuracy of estimates and generalizability of results, considering local features of patient routing and antibiotic therapy practices in Ukraine. Microbial susceptibility testing was performed using a single laboratory method without routine determination of minimum inhibitory concentrations (MICs), which could influence the interpretation of individual indicators. The use of MIC determination methods and molecular-genetic (PCR) tests for detecting resistance genes could enhance the accuracy of antibiotic susceptibility assessment; however, their widespread implementation was limited by organizational and resource constraints under martial law conditions. Additionally, the study evaluated only *in vitro* susceptibility without analyzing clinical outcomes of antibacterial therapy. To confirm the findings, prospective multicenter studies with larger samples are warranted, combining MIC determination, molecular methods, and clinical validation of results.

Prospects for further research

The results provide a foundation for further investigation of the mechanisms underlying *P. aeruginosa* antibiotic resistance in patients with wound infections and burn disease. A promising area is molecular-genetic research to identify genes responsible for resistance to carbapenems, aminoglycosides, and β -lactam antibiotics.

Future studies should also evaluate the efficacy of combinations of modern antibiotics and anti-*Pseudomonas* bacteriophages, which may serve as alternatives to traditional antibiotic therapy. Developing local antibiotic susceptibility databases will allow monitoring of *P. aeruginosa* resistance dynamics within individual healthcare facilities.

Expanding the sample size and conducting multicenter studies will facilitate the development of effective regional empirical antibiotic therapy protocols, improve the treatment of infectious complications, and reduce the prevalence of multidrug-resistant strains.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethics statement

The study does not violate ethical standards, as it does not involve direct participation of patients or interventions in their health status and was conducted exclusively on isolated strains.

Use of Generative Artificial Intelligence

All stages of this work – from conceptualization to final editing – were performed solely by the authors, without the use of generative artificial intelligence.

Data availability statement

The study used 32 hospital *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from wounds of hospitalized patients. Samples were collected under sterile conditions and stored at +4 °C for microbiological analysis.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Оптимізація застосування хіміотерапевтичних препаратів при гнійно-запальних захворюваннях з урахуванням факторів патогенності збудників», номер державної реєстрації: 0125U001216, прикладна, термін виконання: 2025–2029 рр., керівник – завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д. П. Гриньова, доктор медичних наук, професор М.М. Мішина.

Funding information

The study was conducted on the authors' initiative and received no external funding.
The article is a fragment of the planned research work of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology named after Prof. D.P. Hrynov of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Optimization of Chemotherapeutic Drug Use in Purulent-Inflammatory Diseases Considering the Pathogenicity Factors of the Pathogens», State Registration Number 0125U001216, applied research, implementation period: 2025–2029, project supervisor – Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology named after Prof. D. P. Hrynov, Doctor of Medical Sciences, Professor M.M. Mishyna.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Коцар Олена Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.kotsar@knmu.edu.ua
mob.: +38 (066) 862-15-92

Внесок автора: проведення мікробіологічних досліджень, збір даних, обробка та інтерпретація результатів, формулювання висновків, написання та редагування статті.

Кочнева Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. проф. Д.П. Гриньова Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ov.kochnieva@knmu.edu.ua
mob.: +38 (095) 777-28-06

Внесок автора: здійснення пошуку, аналіз та узагальнення наукових джерел, підготовка огляду літератури, формулювання мети роботи, інтерпретація результатів, написання та редагування статті.

Ковальов Максим Михайлович – асистент кафедри фізіології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mm.kovalov@knmu.edu.ua
mob.: +38 (067) 995-17-39

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

Циганенко Оксана Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 4 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: os.tsyhanenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (057) 707-73-80

Внесок автора: відбір матеріалу для дослідження, лікування пацієнтів, аналіз інформації та узагальнення висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kotsar Olena Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Prof. D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.kotsar@knmu.edu.ua
tel.: +38 (066) 862-15-92

Author's contribution: conducted microbiological research, collected and processed data, interpreted results, formulated conclusions, wrote and edited the manuscript.

Kochnieva Olena Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Microbiology, Virology and Immunology named after Prof. D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ov.kochnieva@knmu.edu.ua
tel.: +38 (095) 777-28-06

Author's contribution: performed literature search, analysis and synthesis of scientific sources, prepared the literature review, formulated the research aim, interpreted results, wrote and edited the manuscript.

Kovalov Maksym Mykhailovych – Assistant Professor of the Department of Physiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mm.kovalov@knmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 995-17-39

Author's contribution: Data processing and analysis, writing and editing of the manuscript, statistical data analysis, and summarization of conclusions.

Tsyhanenko Oksana Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Surgery № 4 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: os.tsyhanenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (057) 707-73-80

Author's contribution: material selection for research, patient treatment, information analysis and summarization of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
29.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
12.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-02>.
УДК: 616.125.2-005.6):303.722.2-(616-079.7):311.212



Чинники, що асоціюються з наявністю тромбу у вушку лівого передсердя (результати ретроспективного аналізу)

Яковлева Л.М., <https://orcid.org/0000-0003-2565-7255>, e-mail: l.yakovleva@karazin.ua
Омельченко І.В., <https://orcid.org/0009-0005-7688-1590>, e-mail: ihor.omelchenko@karazin.ua
Целуйко В.Й., <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>, e-mail: viratseluyko@karazin.ua

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

Factors associated with left atrial appendage thrombus (results of a retrospective analysis)

Yakovleva L.M., <https://orcid.org/0000-0003-2565-7255>, e-mail: l.yakovleva@karazin.ua
Omelchenko I.V., <https://orcid.org/0009-0005-7688-1590>, e-mail: ihor.omelchenko@karazin.ua
Tseluyko V.Y., <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>, e-mail: viratseluyko@karazin.ua

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

Ключові слова:

фібриляція передсердь, тромб у вушку лівого передсердя, оральні антикоагулянти, CHA₂DS₂-VA, HAS-BLED, предиктори тромбоутворення.

Для кореспонденції:

Яковлева Лариса Миколаївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: l.yakovleva@karazin.ua

© Яковлева Л.М., Омельченко І.В.,
Целуйко В.Й., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Фібриляція передсердь є найпоширенішим типом аритмії та внаслідок розвитку тромбу у вушку лівого передсердя асоціюється зі значним підвищенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень, насамперед ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки та периферичної тромбоемболії. Згідно з сучасними уявленнями наявність фібриляції передсердь сприяє розвитку передсердної кардіоміопатії, яка включає структурне та електричне ремоделювання передсердь, індукцію апоптозу, та, можливо, розвиток імунотромбозу.

Мета роботи – проаналізувати додаткові чинники, які можуть бути пов'язані з наявністю тромбу у вушку лівого передсердя у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь, які приймають оральні антикоагулянти.

Матеріали та методи. До дослідження було включено 88 хворих з неклапанною фібриляцією передсердь. Усім хворим виконано безстравохідну ехокардіографію. Оцінювали клінічні показники, дані трансторакальної ехокардіографії, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів та тромбоцитів до лімфоцитів. Для визначення незалежних чинників, які пов'язані з розвитком тромбу у вушку лівого передсердя, проведено уніваріантний і мультиваріантний логістичний регресійний аналіз.

Результати. У 33 осіб (37,5%) при проведенні безстравохідної ехокардіографії був виявлений тромб у вушку лівого передсердя (1-ша група). До 2-ї групи ввійшло 54 (62,5%) хворих без тромбу у вушку лівого передсердя. Згідно з проведенням аналізу встановлено, що незалежними чинниками, які пов'язані з наявністю тромбу у вушку лівого передсердя, у хворих з неклапанною фібриляцією є такі знані чинники, як жіноча стать (ВШ = 5,7 (95,% ДІ [1,3319 – 24,4224], p = 0,02); бал за CHA₂DS₂-VA (ВШ = 2,0 (95,% ДІ [1,0849 – 3,8067]), p = 0,03); бал за HAS-BLED (ВШ = 0,3 (95,% ДІ [0,0830 – 0,8502]), p = 0,02); розмір лівого передсердя (ВШ = 7.5 (95,% ДІ [1,1246 – 51,6998]), p = 0,004), а також співвідношення нейтрофілів/лімфоцити (ВШ = 2,4 (95,% ДІ [1,1630 - 4,9667]), p = 0,002).

Висновки. Наявність тромбу у вушку лівого передсердя у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримують антикоагулянтну терапію, асоціюється з низкою клінічних, інструментальних та лабораторних показників. Визначення співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів може бути перспективним маркером прогнозування ризику тромбоутворення у вушку лівого передсердя.

Для цитування:

Яковлева Л.М., Омельченко І.В., Целуйко В.Й. Чинники, що асоціюються з наявністю тромбу у вушку лівого передсердя (результати ретроспективного аналізу). *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 953–963. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-02>

Keywords:

atrial fibrillation, left atrial appendage thrombus, oral anticoagulants, CHA₂DS₂-VA, HAS-BLED, predictors of thrombosis.

For correspondence:

Yakovleva Larisa Mykolaivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Cardiology,
Laboratory and Functional Diagnostics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: I.yakovleva@karazin.ua

© Yakovleva L.M., Omelchenko I.V.,
Tseluyko V.Y., 2025

ABSTRACT

Background. Atrial fibrillation is the most common type of arrhythmia and, due to thrombus formation in the left atrial appendage, is associated with a significant increase in the risk of thromboembolic complications, primarily ischemic stroke, transient ischemic attack, and peripheral thromboembolism. According to current concepts, the presence of atrial fibrillation contributes to the development of atrial cardiomyopathy, which includes structural and electrical atrial remodeling, induction of apoptosis, and possibly the development of immunothrombosis.

Purpose – to analyze additional factors that may be associated with the presence of a thrombus in the left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulant therapy.

Materials and Methods. A total of 88 patients with non-valvular atrial fibrillation were included in the analysis. All patients underwent transesophageal echocardiography. Clinical parameters, transthoracic echocardiographic data, the neutrophil-to-lymphocyte ratio, and the platelet-to-lymphocyte ratio were assessed. Univariate and multivariate logistic regression analyses were performed to identify independent factors associated with the development of left atrial appendage thrombosis.

Results. In 33 patients (37.5%), a thrombus in the left atrial appendage was detected during transesophageal echocardiography (Group I). Group II included 54 patients (62.5%) without left atrial appendage thrombus. According to the analysis, independent factors associated with the presence of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation included known factors such as female sex (OR = 5.7; 95% CI [1.3319–24.4224]; p = 0.02), CHA₂DS₂-VA score (OR = 2.0; 95% CI [1.0849–3.8067]; p = 0.03), HAS-BLED score (OR = 0.3; 95% CI [0.0830–0.8502]; p = 0.02), left atrial size (OR = 7.5; 95% CI [1.1246–51.6998]; p = 0.004), as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (OR = 2.4; 95% CI [1.1630–4.9667]; p = 0.002).

Conclusions. The presence of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy is associated with a range of clinical, instrumental, and laboratory parameters. Determination of the platelet-to-lymphocyte ratio may be a promising marker for predicting the risk of thrombus formation in the left atrial appendage.

For citation:

Yakovleva LM, Omelchenko IV, Tseluyko VY. Factors associated with left atrial appendage thrombus (results of a retrospective analysis). *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(6(57)):953–963. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-02>

ВСТУП

Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішим типом аритмії та внаслідок розвитку тромбу у вушці лівого передсердя (ТВЛП) і асоціюється зі значним підвищенням ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень, насамперед ішемічного інсульту, транзиторної ішемічної атаки (ТІА), периферичної тромбоемболії.

Сучасні дослідження демонструють, що прийом оральних антикоагулянтів (ОАК) не є гарантією відсутності ТВЛП. Так, за даними метааналізу, проведеного у 2021 році, в якому були проаналізовані результати 35 досліджень із загальною кількістю пацієнтів 14653 особи, продемонстрував, що навіть після тритижневої безперервної терапії ОАК, вірогідність наявності ТВЛП за даними безстравохідної ехокардіографії (ЧСЕхо КГ) становить 2,8% для варфарину та 3,1% для прямих ОАК (ПОАК) [1]. В той же час за даними іншого метааналізу, який включав 13 досліджень із загальною кількістю 8609 осіб, частота ТВЛП у хворих, які дотримуються прийому антикоагулянтної терапії, становить 5,56% [2].

Серед причин, які можуть пояснювати наявність ТВЛП навіть при прийомі ОАК, розглядають недостатню терапевтичну антикоагуляцію внаслідок низької прихильності до терапії або фармакокінетичних взаємодій; при використанні антагоністів

INTRODUCTION

Atrial fibrillation is the most common type of arrhythmia and, due to thrombus formation in the left atrial appendage, is associated with a significant increase in the risk of thromboembolic complications, primarily ischemic stroke, transient ischemic attack, and peripheral thromboembolism.

Recent studies indicate that oral anticoagulant therapy does not guarantee the absence of left atrial appendage thrombus. According to a 2021 meta-analysis that included 35 studies and a total of 14,653 patients, even after three weeks of continuous oral anticoagulant therapy, the prevalence of left atrial appendage thrombus detected by transesophageal echocardiography was 2.8% in patients receiving warfarin and 3.1% in those receiving direct oral anticoagulants [1]. Another meta-analysis comprising 13 studies and 8,609 patients reported that the prevalence of left atrial appendage thrombus in patients adherent to anticoagulant therapy was 5.56% [2].

Possible reasons for the presence of left atrial appendage thrombus despite oral anticoagulant therapy include insufficient anticoagulant effect due to poor adherence or pharmacokinetic drug–drug interactions. In patients treated with vitamin K antagonists, inadequate time within the therapeutic international

вітаміну К – низький рівень утримання міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) [3, 4]. Своєчасно не діагностовані системні порушення коагуляції, такі як спадкові та набуті тромбофілії, також можуть бути причиною низької ефективності стандартної антикоагулянтної терапії [5].

За даними досліджень, незалежним предиктором розвитку ТВЛП є сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VA 3 та більше [6, 7]. Серед інших чинників розглядають зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), розвиток при ФП передсердної міопатії, яка включає ремоделювання передсердя з його дилатацією та зниженням швидкості кровотоку, що сприяють локальному згущенню крові й тромбоутворенню [8, 9, 10, 11]. Відповідно до сучасних уявлень, наявність ФП сприяє розвитку передсердної кардіоміопатії, яка включає структурне та електричне ремоделювання передсердь, індукцію апоптозу, вивільнення запальних молекул, таких як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) та інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-8) [12, 13]. За таких умов наявність неспецифічного запального процесу призводить до збільшення коагуляційного потенціалу крові [14].

Мета роботи – проаналізувати додаткові чинники, які можуть бути пов'язані з наявністю тромбу у вушку лівого передсердя у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь, які приймають оральні антикоагулянти.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами був проведений ретроспективний аналіз історій хвороб 192 пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь (НФП), які послідовно були госпіталізовані до Комунального некомерційного підприємства «Харківська міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради з 07.2023 р. по 12.2024 р. та пройшли обстеження за допомогою ЧСЕхо-КГ.

Критеріями включення в дослідження були: вік пацієнтів 18–80 років, пароксизмальна або персистуюча форма НФП, які оцінювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2024 р., [15] прийом ОАК щонайменше 1 міс. до ЧСЕхо-КГ: варфарин з дотриманням цільових значень МНС у діапазоні від 2,0 до 3,0 щонайменше у 70% вимірювань, або ПОАК у дозах, що рекомендовані хворим з НФП ЄТК, 2024 р. [15].

Критеріями виключення були: відоме онкологічне захворювання, наявні тиреотоксикоз або гіпотиреоз, гострий інфаркт міокарда, міокардит та/або перикардит, тромбоемболія легеневої артерії, хронічна хвороба нирок IV–V ст., амілоїдоз, клапанна ФП, відомі спадкові або набуті тромбофілії.

Для подальшого аналізу було відібрано 88 пацієнтів з НФП, які відповідали всім критеріям включення/виключення. Середній вік обстежених склав ($63,9 \pm 10,8$) років, з них чоловіків – 41 (46,6%). Клінічна характеристика обстежених хворих наведена в табл. 1.

Проаналізовано наявні в історії хвороби пацієнтів клінічні дані, доступні лабораторні показники та результати ехо-кардіографічного обстеження (Ехо-КГ).

Наявність артеріальної гіпертензії (АГ), хронічної серцевої недостатності (ХСН), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинного захворювання

normalized ratio range may also contribute to thrombus formation [3, 4]. In addition, undiagnosed systemic coagulation disorders, including inherited or acquired thrombophilia, may reduce the effectiveness of standard anticoagulant therapy [5].

According to available data, an independent predictor of left atrial appendage thrombus is a CHA₂DS₂-VA score of 3 or higher [6, 7]. Other contributing factors include reduced left ventricular ejection fraction and atrial cardiomyopathy associated with atrial fibrillation, which is characterized by atrial dilation and reduced blood flow velocity, leading to blood stasis and thrombus formation [8, 9, 10, 11]. Current concepts suggest that atrial fibrillation promotes the development of atrial cardiomyopathy, including structural and electrical atrial remodeling, induction of apoptosis, and the release of inflammatory mediators such as tumor necrosis factor- α and interleukins (interleukin-6 and interleukin-8) [12, 13]. Under these conditions, nonspecific inflammatory processes contribute to an increased coagulation potential of the blood [14].

Objective – to analyze additional factors that may be associated with the presence of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulant therapy.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A retrospective analysis was conducted using medical records of 192 patients with non-valvular atrial fibrillation who were consecutively hospitalized at the Municipal Non-Profit Enterprise «City Out-Patient Clinic №8» of Kharkiv City Council between July 2023 and December 2024 and underwent transesophageal echocardiography.

Inclusion criteria were age between 18 and 80 years; paroxysmal or persistent non-valvular atrial fibrillation diagnosed according to the 2024 European Society of Cardiology guidelines [15]; and oral anticoagulant therapy for at least one month prior to transesophageal echocardiography. Anticoagulant therapy included warfarin with maintenance of the international normalized ratio within the therapeutic range of 2.0–3.0 in at least 70% of measurements, or direct oral anticoagulants administered at doses recommended by the European Society of Cardiology for patients with non-valvular atrial fibrillation [15].

Exclusion criteria were known malignancy, hyperthyroidism or hypothyroidism, acute myocardial infarction, myocarditis and/or pericarditis, pulmonary embolism, chronic kidney disease stage IV–V, amyloidosis, valvular atrial fibrillation, and known inherited or acquired thrombophilia.

Eighty-eight patients who met all inclusion and exclusion criteria were included in the final analysis. The mean age of the study population was 63.9 ± 10.8 years; 41 patients (46.6%) were male. The clinical characteristics of the patients are presented in Table 1.

Clinical data, available laboratory parameters, and echocardiographic findings were analyzed. The presence of arterial hypertension, chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular

ретроспективно оцінювали у відповідності до шкали $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$, яка запропонована ЄТК 2024 р. [15]. У всіх пацієнтів розраховували бали за шкалами $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ та HAS-BLED . Ожиріння діагностували при розрахованому індексі маси тіла більше 30 kg/m^2 .

Аналіз крові клінічний здійснювали на приладі Horiba Medical Yumizen H500. На підставі наявних в історії хвороби загальних показників клінічного аналізу крові, розраховували співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Л) та тромбоцитів до лімфоцитів (Т/Л).

Ехо-КГ здійснювали на апараті Acuson X300 US-PE від Siemens (Німеччина). В історіях хвороби всіх пацієнтів були доступні такі показники Ехо-КГ: кінцево діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), мл; товщина міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка (ТМШП ЛШ), см; товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ), см; передньо-задній поперечний розмір лівого передсердя (РЛП) у парастернальній позиції по довгій осі ЛШ, см; поперечний розмір правого передсердя (РПП), з апікальної чотирикамерної позиції, см; ФВ ЛШ за Сімпсоном, %.

ЧСЕхо-КГ проводили на апараті Philips EPIQ 7C. Аналізували наявність тромбу в порожнині ЛП через середню стравохідну позицію (ССП), зріз SAX через аортальний клапан та у вушку ЛП, через ССП зріз через ВЛП.

Статистична обробка проведена за допомогою пакета статистичних програм «Statistica 12.0» (StatSoft Inc, США). Розподіл змінних показників було проаналізовано за допомогою тесту Колмогорова–Смірнова. Неперервні змінні представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm \sigma$) при нормальному розподілі. Категоріальні змінні представлені як частоти (n) та відсотки (%). Категоріальні змінні порівнювали за допомогою χ^2 -тесту та точного тесту Фішера, результати яких було представлено у відсотках. Для виявлення незалежних чинників, які можуть бути пов'язані з наявністю ТВЛП, послідовно виконували уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз з покроковим процесом відбору. Розраховували коефіцієнт β , стандартне відхилення, відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Були перевірені умови валідності моделі множинної лінійної регресії. Всі відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У 33 (37,5%) з 88 пацієнтів з нФП, які були включені в дослідження, при проведенні ЧСЕхо-КГ було виявлено ТВЛП (1-ша група). До 2-ї групи ввійшло 54 (62,5%) хворих без ТВЛП. Клінічна характеристика обстежених груп хворих наведена в табл.1. Встановлено, що в 1-й групі достовірно більшою, ніж у 2-й групі, була частка пацієнтів з персистуючою формою ФП, а частка з пароксизмальною формою ФП, відповідно меншою ($p = 0,04$). У 1-й групі обстежених пацієнтів частіше, ніж у 2-й, зустрічалися такі чинники розвитку інсульту/системної тромбоемболії, як ХСН ($p = 0,02$) та АГ ($p = 0,04$), а середній бал за шкалою $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ становив ($3,71 \pm 1,51$) та був достовірно більшим, ніж у 2-й: ($3,02 \pm 1,27$), $p = 0,02$.

disease was retrospectively assessed according to the $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ score proposed in the 2024 European Society of Cardiology guidelines [15]. $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ and HAS-BLED scores were calculated for all patients. Obesity was defined as a body mass index greater than 30 kg/m^2 .

Complete blood counts were performed using a Horiba Medical Yumizen H500 analyzer. Based on available data, the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio were calculated.

Transthoracic echocardiography was performed using an Acuson X300 US-PE ultrasound system (Siemens, Germany). Available echocardiographic parameters included left ventricular end-diastolic volume, interventricular septal thickness, posterior wall thickness of the left ventricle, anteroposterior left atrial diameter measured in the parasternal long-axis view, transverse right atrial diameter measured in the apical four-chamber view, and left ventricular ejection fraction calculated using the Simpson method.

Transesophageal echocardiography was performed using a Philips EPIQ 7C system. The presence of thrombus was assessed in the left atrial cavity in the mid-esophageal short-axis view at the level of the aortic valve and in the left atrial appendage in the mid-esophageal view.

Statistical analysis was performed using «Statistica 12.0» software (StatSoft Inc., USA). The distribution of variables was assessed using the Kolmogorov–Smirnov test. Continuous variables were presented as mean $\pm$ standard deviation. Categorical variables were expressed as absolute values and percentages. Comparisons between categorical variables were performed using the chi-square test or Fisher's exact test. Univariate and multivariate logistic regression analyses were conducted to identify independent factors associated with the presence of left atrial appendage thrombus. Odds ratios with 95% confidence intervals were calculated. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

RESULTS

Left atrial appendage thrombus was detected in 33 of 88 patients (37.5%) with non-valvular atrial fibrillation (Group I). Fifty-four patients (62.5%) without left atrial appendage thrombus constituted Group II. The clinical characteristics of both groups are presented in Table 1. The proportion of patients with persistent atrial fibrillation was significantly higher in Group I, whereas paroxysmal atrial fibrillation was more common in Group II ($p = 0.04$). Patients in Group I more frequently had chronic heart failure ($p = 0.02$) and arterial hypertension ($p = 0.04$). The mean $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VA}$ score was significantly higher in Group I compared with Group II (3.71 ± 1.51 vs. 3.02 ± 1.27 ; $p = 0.02$).

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих з нФП
Table 1. Clinical and Anamnestic Characteristics of the Study Groups with Non-valvular Atrial Fibrillation

Показник / Parameter	Всі пацієнти All patients (n = 88)	1-ша група / Group I (n = 34)	2-га група / Group II (n = 54)	p
Середній вік, роки / Mean age, years (M+б)	63,67 ± 10,71	65,79 ± 11,81	62,33 ± 9,83	0,1
Чоловіки / Men (n,%)	41 (46,6)	16 (47,1)	25 (46,3)	0,9
Жінки / Women (n,%)	47 (53,4)	18 (52,9)	29(53,7)	
Пароксизмальна фібриляція передсердь Paroxysmal AF (n, %)	17 (19,3)	3 (8,8)	14 (25,9)	0,04
Персистуюча фібриляція передсердь Persistent AF (n,%)	71 (80,7)	31 (91,2)	40 (74,1)	0,04
Середній бал за CHA ₂ DS ₂ -VA Mean value of the CHA ₂ DS ₂ -VA score (M+б)	3,28 ± 1,40	3,71 ± 1,51	3,02 ± 1,27	0,02
Середній бал за HAS-BLED Mean value of the HAS-BLED score (M+б)	1,60 ± 0,80	1,62 ± 0,85	1,59 ± 0,77	0,9
Хронічна серцева недостатність Chronic heart failure (n,%)	76 (86,4)	33 (97,1)	43 (79,6)	0,02
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension (n,%)	80 (90,9)	28 (82,4)	52 (96,3)	0,04
Цукровий діабет 2-го типу Type 2 diabetes mellitus (n,%)	16 (18,2)	6 (17,6)	10 (18,5)	0,9
Інсульт/ТІА в анамнезі Prior stroke or transient ischemic attack (n,%)	8 (9,1)	5 (14,7)	3 (5,6)	0,1
Серцево-судинне захворювання Cardiovascular disease (n,%)	41 (46,6)	17 (50,0)	24 (44,4)	0,6
Ожиріння / Obesity (n,%)	27 (30,7)	7 (20,6)	20 (37,0)	0,2

При проведенні порівняльного аналізу показників Ехо-КГ встановлено, що середні значення РЛП та РПП у 1-й групі пацієнтів були вірогідно більшими, ніж у 2-й (p = 0,04 та p = 0,05, відповідно). За іншими показниками Ехо-КГ групи обстежених хворих з нФП були статистично зіставлюваними (табл. 2).

Echocardiographic analysis demonstrated that left atrial and right atrial diameters were significantly larger in Group I than in Group II (p = 0.04 and p = 0.05, respectively). Other echocardiographic parameters did not differ significantly between the groups (Table 2).

Таблиця 2. Результати Ехо-КГ обстежених груп хворих з нФП
Table 2. Transthoracic Echocardiographic Findings in the Study Groups

Показник / Parameter (M+б)	1-ша група / Group I (n = 34)	2-га група / Group II (n = 54)	p
Розмір лівого передсердя, см / Left atrial diameter, cm	4,63 ± 0,36	4,20 ± 0,37	0,04
Розмір правого передсердя, см / Right atrial diameter, cm	4,39 ± 0,49	4,20 ± 0,40	0,05
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, мл Left ventricular end-diastolic volume, mL	114,02 ± 35, 99	126,17 ± 41,56	0,2
Товщина задньої стінки лівого шлуночка, см Left ventricular posterior wall thickness, cm	1,01 ± 0,15	1,04 ± 0,15	0,4
Товщина міжшлуночкової перетинки лівого шлуночка, см Interventricular septal thickness, cm	1,08 ± 0,17	1,09 ± 0,19	0,8
Фракція викиду лівого шлуночка, % / Left ventricular ejection fraction, %	53,05 ± 11,50	54,29 ± 9,84	0,6

Аналіз розрахованих лабораторних показників (табл. 3) довів, що у хворих 1-ї групи достовірно більшими, ніж у 2-й групі, були середні значення співвідношення Н/Л (p = 0,0004), а також співвідношення Т/Л (p = 0,0002).

Patients in Group I had significantly higher neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios compared with Group II (p = 0.0004 and p = 0.0002, respectively) (Table 3).

Таблиця 3. Розраховані лабораторні показники, що оцінювалися у хворих обстежених груп з нФП
Table 3. Calculated laboratory parameters assessed in patients of the examined groups with non-valvular atrial fibrillation

Показник / Parameter (M + б)	1-ша група / Group I (n = 34)	2-ра група / Group II (n = 54)	p
Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів / Neutrophil-to-lymphocyte ratio	2,65 ± 1,02	1,65 ± 0,77	0,0004
Співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів / Platelet-to-lymphocyte ratio	132,87 ± 44,74	95,56 ± 32,15	0,0002

З метою визначення можливого зв'язку показників, що вивчалися, з наявністю ТВЛП у хворих з нФП, які отримують ОАК, проведено покроковий уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз (табл. 4). Згідно з проведенням аналізом встановлено, що незалежними чинниками, які пов'язані з наявністю ТВЛП у хворих з нФП є такі – жіноча стать (ВШ = 5,7 (95,% ДІ [1,3319 – 24,4224], p = 0,02); бал за CHA₂DS₂-VA (ВШ = 2,0 (95,% ДІ [1,0849 – 3,8067]), p = 0,03); бал за HAS-BLED (ВШ = 0,3 (95,% ДІ [0,0830 – 0,8502]), p = 0,02); розмір ЛП (ВШ = 7,5 (95,% ДІ [1,1246 – 51,6998]), p = 0,004), а також співвідношення Н/Л (ВШ = 2,4 (95,% ДІ [1,1630 – 4,9667]), p = 0,002). Щодо співвідношення Т/Л, то значення ВШ 1,03, хоча формально є статистично значущим (p = 0,01), але свідчить про відсутній вплив цього показника на розвиток ТВЛП в отриманій нами багатоваріантній моделі.

To determine the possible association between the studied parameters and the presence of left atrial appendage thrombosis (LAAT) in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVA) receiving oral anticoagulant therapy (OAC), a stepwise univariate and multivariate logistic regression analysis was performed (Table 4). According to the analysis, independent factors associated with the presence of LAAT in patients with NVA included well-established factors such as female sex (OR = 5.7; 95% CI [1.3319–24.4224]; p = 0.02), CHA₂DS₂-VA score (OR = 2.0; 95% CI [1.0849–3.8067]; p = 0.03), HAS-BLED score (OR = 0.3; 95% CI [0.0830–0.8502]; p = 0.02), left atrial size (OR = 7.5; 95% CI [1.1246–51.6998]; p = 0.004), as well as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (OR = 2.4; 95% CI [1.1630–4.9667]; p = 0.002). Regarding the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), although the OR value of 1.03 was formally statistically significant (p = 0.01), it indicates the absence of a clinically meaningful effect of this parameter on the development of LAAT in the obtained multivariable model.

Таблиця 4. Чинники, що асоціюються з наявністю ТВЛП в хворих з нФП (логістичний регресійний аналіз)
Table 4. Factors associated with the presence of left atrial appendage thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation (logistic regression analysis)

Залежна складова: Наявність ТВЛП / Dependent variable: Presence of left atrial appendage thrombus				
Уніваріантний логістичний аналіз / Univariate logistic regression ($\chi^2 = 54.63$ P < 0,0001) AUC = 0,898 (0,810–0,955)				
Показники (Parameter)	β-коефіцієнт β-coefficient	ВШ Odds ratio	95% ДІ / confidence interval	P
Вік / Age	-0,04	0,9	0,8699–1,0544	0,4
Жіноча стать / Female sex	1,77	5,8	1,2101–28,3446	0,03
Персистуюча форма ФП / Persistent atrial fibrillation	0,83	2,3	0,1802–29,5817	0,5
Бал за CHA ₂ DS ₂ -VA / CHA ₂ DS ₂ -VA score	0,94	2,5	1,0002–6,5192	0,05
Бал за HAS-BLED / HAS-BLED score	-1,434	0,2	0,0570–1,0041	0,05
Ожиріння / Obesity	-0,97	0,4	0,0701–1,9830	0,2
Розмір правого передсердя / Right atrial size	1,94	6,9	0,5892–82,1164	0,1
Розмір лівого передсердя / Left atrial size	1,60	5,0	0,8479–29,7495	0,07
Кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка Left ventricular end-diastolic volume	-0,001	0,9	0,9640–1,0234	0,6
Товщина задньої стінки лівого шлуночка Left ventricular posterior wall thickness	0,45	0,6	0,0021–198,3481	0,9
Товщина міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка Interventricular septal thickness	1,01	2,7	0,0177–427,7104	0,7
Фракція викиду лівого шлуночка / Left ventricular ejection fraction	0,05	1,1	0,9557–1,1657	0,3
Співвідношення Н/Л / Neutrophil-to-lymphocyte ratio	0,98	2,6	1,0365–6,8461	0,04
Співвідношення Т/Л / Platelet-to-lymphocyte ratio	0,03	1,0	1,0059 – 1,0501	0,01
Мультіваріантний логістичний аналіз / Multivariate logistic regression ($\chi^2 = 38.40$; P < 0.0001) AUC = 0,866 (0,771–0,932)				
Жіноча стать / Female sex	1,74	5,7	1,3319–24,4224	0,02
Бал за CHA ₂ DS ₂ -VA / CHA ₂ DS ₂ -VA score	0,71	2,0	1,0849–3,8067	0,03
Бал за HAS-BLED / HAS-BLED score	-1,32	0,3	0,0830–0,8502	0,02
Розмір ЛП / Left atrial size	2,03	7,6	1,1246–51,6998	0,04
Співвідношення Н/Л / Neutrophil-to-lymphocyte ratio	0,88	2,4	1,1630–4,9667	0,02
Співвідношення Т/Л / Platelet-to-lymphocyte ratio	0,03	1,0	1,009–1,0488	0,004

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані в нашому ретроспективному дослідженні дані щодо частоти виявлення ТВЛП при проведенні ЧСехо-КГ відрізняються від інших досліджень, що можливо пов'язано з критеріями включення/виключення, згідно з якими з 192 послідовно госпіталізованих пацієнтів з нФП до аналізу було включено тільки 88 (45,8%) [1, 2].

У роботі підтверджені дані інших досліджень щодо асоціації ТВЛП з розміром ЛП, балами за шкалами CHA₂DS₂-VA та HAS – BLED, що свідчить про багатфакторність механізмів розвитку ТВЛП [16, 17, 18].

Передбачається, що утворення ТВЛП є складним патофізіологічним процесом, а запалення є одним із основних чинників не тільки ремоделювання передсердь, але і розвитку ТВЛП при нФП [19]. Імунотромбоз відноситься до складної участі вродженої імунної системи в утворенні внутрішньосудинного тромбу за допомогою різних клітинних та молекулярних взаємодій [4, 5]. Ця локальна коагуляція може сприяти посиленню запальних процесів, ініціюючи ремоделювання передсердь за допомогою прямого та непрямого пошкодження тканин [19]. Фібриноген, фактор фон Віллебранда (фФВ), А-дезінтегрин, металопротеаза та протеаза, що розщеплює фФВ, є біомаркерами, які відіграють ключову роль у коагуляційних і запальних процесах [6, 7, 8]. Активація вродженого імунітету може призвести до вивільнення нейтрофілами позаклітинних пасток (NETs), які знаходяться на стику запалення та тромбозу, оскільки можуть стимулювати процеси згортання крові за рахунок активації тромбоцитів [4, 9]. Активація тромбоцитів призводить до вивільнення Р-селектину, який сприяє їх агрегації через створення комплексів тромбоцит–фібрин і тромбоцит–тромбоцит [20]. Наразі співвідношення Т/Л та Н/Л розглядаються як композитні маркери запалення, які пов'язані з ризиком розвитку імунотромбозу [21, 22, 23]. В нашому дослідженні хоча співвідношення цих показників у групі хворих з ТВЛП були достовірно вищими, ніж у групі хворих з нФП без ТВЛП, за даними мультиваріантного логістичного аналізу незалежна асоціація з наявністю ТВЛП у хворих з нФП, які приймають ОАК, встановлена тільки для співвідношення Н/Л.

При проведенні багатфакторного регресійного аналізу встановлена також асоціація жіночої статі з наявністю ТВЛП на тлі прийому ОАК. Недавні дослідження вказують на статеві відмінності у ремоделюванні передсердь [24]. Відомо, що аутоімунні захворювання частіше зустрічаються у жінок, і повідомлялося про імунологічні відмінності між чоловіками та жінками [25, 26]. Також роль запалення у виникненні ФП може бути різною у чоловіків та жінок, що пов'язують зі зниженням рівня естрогену у постменопаузальний період, що посилює окиснювальний стрес та призводить до пошкодження ендотелію передсердь та активації неспецифічного запального процесу, що потребує подальшого уточнення [27].

Таким чином, отримані попередні дані щодо асоціації співвідношення Н/Л з наявністю ТВЛП у хворих з нФП на тлі прийому ОАК можуть свідчити про участь

DISCUSSION

The prevalence of left atrial appendage thrombus observed in this retrospective study differs from that reported in previous studies, which may be explained by the inclusion and exclusion criteria, as only 88 (45,8%) of 192 consecutively hospitalized patients with non-valvular atrial fibrillation were included in the analysis [1, 2].

Our findings confirm data from other studies regarding the association of left atrial appendage thrombus with left atrial size and CHA₂DS₂-VA and HAS-BLED scores, highlighting the multifactorial nature of thrombus formation [16, 17, 18].

Thrombus formation in the left atrial appendage is considered a complex pathophysiological process in which inflammation plays a key role not only in atrial remodeling but also in thrombogenesis in non-valvular atrial fibrillation [19]. Immunothrombosis represents a complex interaction between the innate immune system and intravascular thrombus formation through various cellular and molecular mechanisms [4, 5]. Local coagulation may further enhance inflammatory processes, contributing to atrial remodeling through direct and indirect tissue damage [19]. Biomarkers such as fibrinogen, von Willebrand factor, A-disintegrin, metalloproteinase and proteinase that process von Willebrand factor play a key role in coagulation and inflammatory processes [6, 7, 8]. Activation of innate immunity may lead to the release of neutrophil extracellular traps, which lie at the intersection of inflammation and thrombosis and may stimulate coagulation through platelet activation [4, 9]. Platelet activation results in the release of P-selectin, which promotes aggregation via the formation of platelet–fibrin and platelet–platelet complexes [20]. Currently, the platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio are considered composite inflammatory markers associated with the risk of immunothrombosis [21, 22, 23]. In our study, although both ratios were significantly higher in patients with left atrial appendage thrombus, only the neutrophil-to-lymphocyte ratio demonstrated an independent association in multivariate analysis.

Multivariate analysis also revealed an association between female sex and the presence of left atrial appendage thrombus in patients receiving oral anticoagulant therapy. Recent studies indicate sex-related differences in atrial remodeling [24]. Autoimmune diseases are more prevalent in women, and immunological differences between sexes have been reported [25, 26]. The role of inflammation in the development of atrial fibrillation may also differ between men and women, which has been associated with a decline in estrogen levels during the postmenopausal period. This decline enhances oxidative stress and leads to atrial endothelial damage and activation of a nonspecific inflammatory process, which warrants further clarification [27].

Thus, the preliminary data obtained regarding the association of the N/L ratio with the presence of TVLP in patients with nFP receiving OAC may indicate their involvement in those taking OAC. At the same time, these data require further clarification through a planned study comparing the N/L ratio and T/L ratio markers with other markers of nonspecific inflammation and thrombogenesis.

імунотромбозу щодо наявності ТВЛП у хворих з нФП, які приймають ОАК. В той же час ці дані потребують подальшого уточнення, проведення спланованого дослідження із зіставленням маркерів співвідношення Н/Л, а також Т/Л з іншими маркерами неспецифічного запалення процесу та тромбоутворення.

ВИСНОВКИ

Наявність тромбу у вушку лівого передсердя у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримують антикоагулянтну терапію, асоціюється з низкою клінічних, інструментальних та лабораторних показників. Визначення співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів може бути перспективним маркером прогнозування ризику тромбоутворення у вушку лівого передсердя.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lurie A., Wang J., Hinnegan K.J., McIntyre W.F., Belley-Côté E.P., et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021. Vol. 77, № 23. P. 2875–2886. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.036>
2. Cheng Y.Y., Tan S., Hong C.T., Yang C.C., Chan L. Left Atrial Appendage Thrombosis and Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis of Risk and Treatment Response. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2022. Vol. 9, № 10. P. 351. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd9100351>
3. Sunaga A., Nakatani D., Okada K., Kida H., Matsuoka Y., Sakamoto D., et al. Comparison between DOACs and warfarin for left atrial thrombus in atrial fibrillation patients. *IJC Heart & Vasculture*. 2025. Vol. 59. P. 101745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2025.101745>
4. Capiou A., Mehuys E., Grymonprez M., Van Tongelen I., Christiaens T., Tommelein E., et al. Detection and management of clinically relevant drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: an intervention study in community pharmacies. *Thrombosis Research*. 2024. Vol. 268. P. 223–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.05.006>
5. Springer A., Schleberger R., Oyen F., Hoffmann B.A., Willems S., Meyer C., et al. Genetic and Clinical Predictors of Left Atrial Thrombus: A Single Center Case-Control Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021. Vol. 10760296211021171. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296211021171>
6. Zhang Y., Yuan Y.Q. Value of left atrial diameter with CHA2DS2-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021. Vol. 116, № 2. P. 325–331. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190492>
7. Turek Ł., Sadowski M., Janion-Sadowska A., Kurzawski J., Jaroszyński A. Left atrial appendage thrombus in patients referred for electrical cardioversion for atrial fibrillation: a prospective single-center study. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022. Vol. 132. P. 16214. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16214>
8. Gorczyca I., Chrapek M., Jelonek O., Michalska A., Kapłon-Cieślicka A., Uziębło-Życzkowska B., et al. Left Atrial Appendage Thrombus Formation Despite Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Electrical Cardioversion or Catheter Ablation: A Comparison of Dabigatran and Rivaroxaban. *Cardiology Research and Practice*. 2020. Vol. 2020. P. 1206402. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1206402>
9. Okada M., Inoue K., Tanaka N., Tanaka K., Hirao Y., Iwakura K., et al. Impact of left atrial appendage flow velocity on thrombus resolution and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and silent left atrial thrombi: insights from the LAT study. *EP Europace*. 2024. Vol. 26, № 5. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euae120>
10. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A., et al. Document Reviewers. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016. Vol. 18. P. 1455–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>
11. Sanfilippo A.J., Abascal V.M., Sheehan M., Oertel L.B., Harrigan P., Hughes R.A., Weyman A.E. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990. Vol. 82. P. 792–797. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.3.792>

CONCLUSIONS

The presence of a thrombus in the left atrial appendage in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy is associated with a range of clinical, instrumental, and laboratory parameters. The platelet-to-lymphocyte ratio may represent a promising marker for predicting the risk of thrombus formation in the left atrial appendage.

REFERENCES

1. Lurie A., Wang J., Hinnegan K.J., McIntyre W.F., Belley-Côté E.P., et al. Prevalence of Left Atrial Thrombus in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(23):2875–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.036>
2. Cheng Y.Y., Tan S., Hong C.T., Yang C.C., Chan L. Left Atrial Appendage Thrombosis and Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis of Risk and Treatment Response. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(10):351. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd9100351>
3. Sunaga A., Nakatani D., Okada K., Kida H., Matsuoka Y., Sakamoto D., et al. Comparison between DOACs and warfarin for left atrial thrombus in atrial fibrillation patients. *IJC Heart & Vasculture*. 2025;59:101745. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2025.101745>
4. Capiou A., Mehuys E., Grymonprez M., Van Tongelen I., Christiaens T., Tommelein E., et al. Detection and management of clinically relevant drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: an intervention study in community pharmacies. *Thrombosis Research*. 2024;268:223–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2024.05.006>
5. Springer A., Schleberger R., Oyen F., Hoffmann B.A., Willems S., Meyer C., et al. Genetic and Clinical Predictors of Left Atrial Thrombus: A Single Center Case-Control Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;10760296211021171. DOI: <https://doi.org/10.1177/10760296211021171>
6. Zhang Y., Yuan Y.Q. Value of left atrial diameter with CHA2DS2-VASc score in predicting left atrial/left atrial appendage thrombosis in non-valvular atrial fibrillation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2021;116(2):325–31. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20190492>
7. Turek Ł., Sadowski M., Janion-Sadowska A., Kurzawski J., Jaroszyński A. Left atrial appendage thrombus in patients referred for electrical cardioversion for atrial fibrillation: a prospective single-center study. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2022;132:16214. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.16214>
8. Gorczyca I., Chrapek M., Jelonek O., Michalska A., Kapłon-Cieślicka A., Uziębło-Życzkowska B., et al. Left Atrial Appendage Thrombus Formation Despite Continuous Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing Electrical Cardioversion or Catheter Ablation: A Comparison of Dabigatran and Rivaroxaban. *Cardiology Research and Practice*. 2020;2020:1206402. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1206402>
9. Okada M., Inoue K., Tanaka N., Tanaka K., Hirao Y., Iwakura K., et al. Impact of left atrial appendage flow velocity on thrombus resolution and clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and silent left atrial thrombi: insights from the LAT study. *EP Europace*. 2024;26(5):euae120. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euae120>
10. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L., Akar J., Cabrera J.A., Chen S.A., et al. Document Reviewers. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016;18:1455–90. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euw161>
11. Sanfilippo A.J., Abascal V.M., Sheehan M., Oertel L.B., Harrigan P., Hughes R.A., Weyman A.E. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation*. 1990;82:792–7. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.82.3.792>

12. Ihara K., Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*. 2022. Vol. 13. P. 862164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164>
13. AlKassas A., Fouda M., Fassini G., Sanhoury M. Pre-procedural high serum visfatin and tumor necrosis factor- α might predict recurrent atrial fibrillation after catheter ablation. *The Egyptian Heart Journal*. 2023. Vol. 75. P. 63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00383-0>
14. Zhou Y., Song X., Ma J., Wang X., Fu H. Association of inflammation indices with left atrial thrombus in patients with valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023. Vol. 23. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03036-x>
15. van Gelder I.C., Rienstra M., Bunting K.V., Casado-Arroyo R., Caso V., Crijns H.J.G.M., et al. ESC Scientific Document. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024. Vol. 45, № 36. P. 3314–3414. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
16. Cui J., Zhang Y., Wang Y., Liu F., Lai H., Ji Q., Wang C. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025. Vol. 25. P. 19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04473-6>
17. Hautmann M., Zacher M., Fuchs S., Muñoz Pérez C., Ahmidou A., Kerber S., et al. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Scientific Reports*. 2023. Vol. 13. P. 889. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27622-3>
18. Shah M., Mobaligh N., Niku A., Shiota T., Siegel R.J., Rader F. Predictors of left atrial appendage thrombus despite NOAC use in nonvalvular atrial fibrillation and flutter. *International Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 317. P. 86–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.070>
19. Tilly M.J., Geurts S., Donkel S.J., Ikram M.A., de Groot N.M.S., de Maat M.P.M., Kavousi M. Immunothrombosis and new-onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam Study. *Clinical Research in Cardiology*. 2022. Vol. 111. P. 96–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01938-4>
20. Baaten C.C.F.M.J., Nagy M., Bergmeier W., Spronk H.M.H., van der Meijden, P.E.J. Platelet biology and function: Plaque erosion vs. rupture. *European Heart Journal*. 2023. Vol. 45. P. 18–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad720>
21. Cicek V., Kilic S., Dogan S., Erdem A., Babaoglu M., Yilmaz I., et al. Predictive Value of Inflammatory Scores for Left Atrium Thrombosis in Ischemic Stroke Without Atrial Fibrillation. *Medicina*. 2024. Vol. 60, № 12. P. 2046. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60122046>
22. Fan Q., Gao L., Wang Z., Ndjana Lessomo FY, Wang G. Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio Combined with CHA2DS2-VASc Score for Nonvalvular Atrial Fibrillation Induced Cardiogenic Cerebral Embolism. *Journal of Inflammation Research*. 2023. Vol. 16. P. 5937–5947. DOI: <https://doi.org/10.2147/jir.s431149>
23. Paquissi F.C. The Predictive Role of Inflammatory Biomarkers in Atrial Fibrillation as Seen through Neutrophil-Lymphocyte Ratio Mirror. *Journal of Biomarkers*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8160393>
24. Nakashima K., Yamaguchi T., Takahashi Y., Otsubo T., Shichida S., Osako R., et al. Sex differences in atrial fibrillation-related atrial remodelling assessed by electroanatomic mapping and biopsy. *European Heart Journal*. 2025. Vol. 47, № 2. P. 217–231. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf768>
25. Kim Y.R., Jung Y., Kang I., Yeo E.-J. Understanding Sex Differences in Autoimmune Diseases: Immunologic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 15. P. 7101. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26157101>
26. Nowak T.J., Michael P. Muehlenbein. Toward understanding sexual immune dimorphism in humans. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1570565>
27. SenthilKumar G., Katunaric B., Bordas-Murphy H., Sarvaideo J., Freed J.K. Estrogen and the vascular endothelium: The unanswered questions. *Endocrinology*. 2023. Vol. 164. P. bqad079. DOI: <https://doi.org/10.1210/endoocr/bqad079>
12. Ihara K., Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:862164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.862164>
13. AlKassas A., Fouda M., Fassini G., Sanhoury M. Pre-procedural high serum visfatin and tumor necrosis factor- α might predict recurrent atrial fibrillation after catheter ablation. *The Egyptian Heart Journal*. 2023;75:63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43044-023-00383-0>
14. Zhou Y., Song X., Ma J., Wang X., Fu H. Association of inflammation indices with left atrial thrombus in patients with valvular atrial fibrillation. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023;23:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03036-x>
15. van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. ESC Scientific Document. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2024;45(36):3314–414. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
16. Cui J, Zhang Y, Wang Y, Liu F, Lai H, Ji Q, Wang C. Prevalence and predictors of left atrial thrombus in patients with rheumatic atrial fibrillation undergoing cardiac surgery: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25:19. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04473-6>
17. Hautmann M, Zacher M, Fuchs S., Muñoz Pérez C., Ahmidou A., Kerber S., et al. Left atrial appendage thrombus formation, potential of resolution and association with prognosis in a large real-world cohort. *Scientific Reports*. 2023;13:889. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27622-3>
18. Shah M, Mobaligh N, Niku A, Shiota T, Siegel RJ, Rader F. Predictors of left atrial appendage thrombus despite NOAC use in nonvalvular atrial fibrillation and flutter. *International Journal of Cardiology*. 2020;317:86–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.070>
19. Tilly MJ, Geurts S, Donkel SJ, Ikram MA, de Groot NMS, de Maat MPM, Kavousi M. Immunothrombosis and new-onset atrial fibrillation in the general population: the Rotterdam Study. *Clinical Research in Cardiology*. 2022;111:96–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01938-4>
20. Baaten CCFMJ, Nagy M, Bergmeier W, Spronk HMH, van der Meijden PEJ. Platelet biology and function: Plaque erosion vs. rupture. *European Heart Journal*. 2023;45:18–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad720>
21. Cicek V, Kilic S, Dogan S, Erdem A, Babaoglu M, Yilmaz I, et al. Predictive Value of Inflammatory Scores for Left Atrium Thrombosis in Ischemic Stroke Without Atrial Fibrillation. *Medicina*. 2024;60(12):2046. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60122046>
22. Fan Q, Gao L, Wang Z, Ndjana Lessomo FY, Wang G. Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio Combined with CHA2DS2-VASc Score for Nonvalvular Atrial Fibrillation Induced Cardiogenic Cerebral Embolism. *Journal of Inflammation Research*. 2023;16:5937–47. DOI: <https://doi.org/10.2147/jir.s431149>
23. Paquissi FC. The Predictive Role of Inflammatory Biomarkers in Atrial Fibrillation as Seen through Neutrophil-Lymphocyte Ratio Mirror. *Journal of Biomarkers*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8160393>
24. Nakashima K, Yamaguchi T, Takahashi Y, Otsubo T, Shichida S, Osako R, et al. Sex differences in atrial fibrillation-related atrial remodelling assessed by electroanatomic mapping and biopsy. *European Heart Journal*. 2025;47(2):217–31. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf768>
25. Kim YR, Jung Y, Kang I, Yeo E.-J. Understanding Sex Differences in Autoimmune Diseases: Immunologic Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(15):7101. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26157101>
26. Nowak TJ, Michael P. Muehlenbein. Toward understanding sexual immune dimorphism in humans. *Frontiers in Immunology*. 2025;16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1570565>
27. SenthilKumar G, Katunaric B, Bordas-Murphy H, Sarvaideo J, Freed JK. Estrogen and the vascular endothelium: The unanswered questions. *Endocrinology*. 2023;164:bqad079. DOI: <https://doi.org/10.1210/endoocr/bqad079>

Обмеження дослідження

Обмеженням даного дослідження є його ретроспективний характер та відносно невеликий розмір вибірки, що може впливати на узагальнення результатів. У більшості історій хвороби був відсутній показник високочутливого С-реактивного протеїну, який є важливим маркером системного запалення, що обмежило можливість комплексної оцінки запальних процесів. Зазначені аспекти потребують

Limitations of the study

The limitations of this study include its retrospective design and a relatively small sample size, which may affect the generalizability of the results. In the majority of medical records, data on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), an important marker of systemic inflammation, were unavailable, which limited the possibility of a comprehensive assessment of inflammatory

уточнення в рамках проспективних багатоцентрових досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові пошуки доцільно спрямувати на вивчення ролі маркерів неспецифічного запалення, зокрема співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів та нейтрофілів до лімфоцитів, як додаткових предикторів формування тромбу у вушку лівого передсердя. Перспективним є проведення проспективних досліджень із залученням більш широких вибірок та зіставленням цих показників з рівнем високочутливого С-реактивного білка та з іншими біомаркерами запалення. Це може сприяти створенню персоналізованих підходів до стратифікації ризику тромбоутворення у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь, які отримують оральні антикоагулянти.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації. 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. 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 № 4 від 20 листопада 2024 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.

processes. These aspects require further clarification within prospective multicenter studies involving larger patient cohorts.

Prospects for further research

Further research should focus on investigating the role of nonspecific inflammatory markers, particularly the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), as additional predictors of left atrial appendage thrombus formation. Prospective studies with larger sample sizes and comparisons of these indices with high-sensitivity C-reactive protein levels and other inflammatory biomarkers appear promising. This may contribute to the development of personalized approaches to thromboembolic risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulant therapy.

Conflict of interest

The authors of the manuscript knowingly 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 could be related to the subject matter of the presented materials or that sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors of the manuscript knowingly certify that the study was conducted using data from primary medical documentation. 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, Directive 86/609 of the European Community on the participation of humans in biomedical research, as well as Order № 690 of the Ministry of Health of Ukraine dated September 23, 2009. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the School of Medicine of V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (extract from Protocol № 4 dated 20 November 2024).

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript knowingly 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 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.

Data availability statement

The authors of the manuscript knowingly declare that the study used the results of their own clinical research, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include aggregated patient characteristics, laboratory results, protocols, and derived quantitative measures. All materials are archived by the research group and may be made available upon reasonable request to the corresponding author, subject to confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилося з ініціативи авторів і не фінансувалося жодним джерелом.

Є фрагментом дисертаційної роботи аспіранта кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України Омельченка І.В. на тему: «Чинники, що пов'язані з розвитком тромбозу вушка лівого передсердя у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь та методи їх корекції».

Funding information

The study was conducted at the authors' initiative and received no external funding.

Constitutes a fragment of the doctoral dissertation of a PhD student of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of V. N. Karazin Kharkiv National University, Omelchenko I.V., entitled: «Factors Associated with the Development of Left Atrial Appendage Thrombosis in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation and Methods of Their Correction».

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Яковлева Лариса Миколаївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: l.yakovleva@karazin.ua

mob.: +38 (067) 921-15-77

Внесок автора: формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті, формулювання висновків.

Омельченко Ігор Володимирович – аспірант кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: igor.omelchenko@karazin.ua

mob.: +38 (099) 008-84-78

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

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

e-mail: viratseluyko@karazin.ua

mob.: +38 (050) 382-44-22

Внесок автора: теоретичне обґрунтування дослідження, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yakovleva Larysa Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics 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: l.yakovleva@karazin.ua

mob.: +38 (067) 921-15-77

Author's contribution: formulation of the study objective, analysis of the obtained data and their statistical processing, writing of the manuscript, formulation of conclusions.

Omelchenko Ihor Volodymyrovych – Postgraduate student of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics 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: igor.omelchenko@karazin.ua

mobile: +38 (099) 008-84-78

Author's contribution: selection of literature sources on the research topic, analysis of the obtained data and their statistical processing.

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics 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: viratseluyko@karazin.ua

mob.: +38 (050) 382-44-22

Author's contribution: theoretical substantiation of the study, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
30.07.2025

Отримано після рецензування
Received after review
03.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-03>
УДК: 616.34-002.44-08:615.33+615.282



Вплив терапії з включенням препарату 5-аміносаліцилової кислоти та пробіотику на деякі механізми розвитку неускладненої дивертикулярної хвороби товстої кишки

Міщук В.Г., [ID](https://orcid.org/0000-0003-0428-3856) <https://orcid.org/0000-0003-0428-3856>, e-mail: mvgprof50@gmail.com
Мізіук Т.М., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0293-4689) <https://orcid.org/0000-0002-0293-4689>, e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua
Міщук В.В., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0665-9514) <https://orcid.org/0000-0002-0665-9514>, e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua
Венгрович О.З., [ID](https://orcid.org/0009-0009-9129-9709) <https://orcid.org/0009-0009-9129-9709>, e-mail: ovenhrovych@ifnmu.edu.ua
Шаламай У.П., [ID](https://orcid.org/0000-0001-7044-3585) <https://orcid.org/0000-0001-7044-3585>, e-mail: ushalamai@ifnmu.edu.ua

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

The impact of 5-aminosalicylic acid and probiotic therapy on certain pathogenetic mechanisms of uncomplicated colonic diverticular disease

Mishchuk V.H., [ID](https://orcid.org/0000-0003-0428-3856) <https://orcid.org/0000-0003-0428-3856>, e-mail: mvgprof50@gmail.com
Miziuk T.M., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0293-4689) <https://orcid.org/0000-0002-0293-4689>, e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua
Mishchuk V.V., [ID](https://orcid.org/0000-0002-0665-9514) <https://orcid.org/0000-0002-0665-9514>, e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua
Vengrovych O.Z., [ID](https://orcid.org/0009-0009-9129-9709) <https://orcid.org/0009-0009-9129-9709>, e-mail: ovenhrovych@ifnmu.edu.ua
Shalamai U.P., [ID](https://orcid.org/0000-0001-7044-3585) <https://orcid.org/0000-0001-7044-3585>, e-mail: ushalamai@ifnmu.edu.ua

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

Ключові слова:

дивертикулярна хвороба, пробіотик, кишкова мікробіота, фекальний кальпротектин, вазоактивний інтестинальний поліпептид.

Для кореспонденції:

Мізіук Тетяна Михайлівна
Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної практики – сімейної медицини та реабілітації;
вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;
e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua

© Міщук В.Г., Мізіук Т.М., Міщук В.В.,
Венгрович О.З., Шаламай У.П., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Дивертикулярна хвороба товстої кишки є поширеним станом, з тенденцією до зростання з віком. Вплив мікробіоти на перебіг захворювання суттєвий, оскільки може відображати специфічні шляхи розвитку захворювання та моніторингу ефективності впливу на неї.

Мета роботи – оцінити ефективність додавання комбінованого пробіотику, що містить поєднання *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium longum* та *Saccharomyces boulardii*, до базисної терапії неускладненої симптоматичної дивертикулярної хвороби і визначити його вплив на окремі механізми розвитку цього захворювання.

Матеріали та методи. Обстежено 110 пацієнтів, розподілених відповідно до маси тіла на дві рівні групи. У середині кожної групи методом сліпої рандомізації сформовано підгрупи залежно від виду лікування. Базисна терапія включала застосування 5-аміносаліцилової кислоти протягом двох тижнів, а комбінована – додаткове призначення пробіотику протягом чотирьох тижнів. Ефективність визначали за опитувальником PAC-SIM, рівнями фекального кальпротектину, С-реактивного протеїну, тумор-некротичного фактора альфа та вазоактивного інтестинального поліпептиду.

Результати. У хворих з нормальною масою тіла базисне лікування зменшувало сумарний бал закрепу на 28,28%, а додавання пробіотику – на 45,75%. У пацієнтів з ожирінням відповідні показники становили 41,94% і 53,97%. В усіх підгрупах відзначено покращення результатів PAC-SIM. У хворих з нормальною масою тіла комбінована терапія знижувала рівень фекального кальпротектину на 10,5%, тоді як базисна – на 9,6%. У пацієнтів з ожирінням приєднання пробіотику забезпечувало достовірне зниження фекального кальпротектину на 15,0%, супроводжувалося зменшенням рівнів С-реактивного протеїну та тумор-некротичного фактора альфа. Одночасно зростав рівень вазоактивного інтестинального поліпептиду, що позитивно впливало на запалення та моторику кишки.

Висновки. Додавання пробіотику до базисної терапії підвищує її ефективність, зменшуючи місцеве й системне запалення та підвищуючи рівень вазоінтестинального поліпептиду

Для цитування:

Міщук В.Г., Мізюк Т.М., Міщук В.В., Венгрович О.З., Шаламай У.П. Вплив терапії з включенням препарату 5-аміносаліцилової кислоти та пробіотика на деякі механізми розвитку неускладненої дивертикулярної хвороби товстої кишки. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 964-976. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-03>

Keywords:

diverticular disease, Probiotic therapy, Gut microbiota, Fecal calprotectin, Vasoactive intestinal polypeptide.

For correspondence:

Miziuk Tetiana Mykhailivna
Ivano-Frankivsk National Medical
University of the Ministry of Health
of Ukraine, Department of General
Practice – Family Medicine and
Rehabilitation;
2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine,
76000;
e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua

© Mishchuk V.H., Miziuk T.M.,
Mishchuk V.V., Vengrovych O.Z.,
Shalamai U.P., 2025

ABSTRACT

Background. Colonic diverticular disease is a common condition with an age-related trend toward increasing prevalence. The influence of the gut microbiota on its course is substantial, as it may reflect specific pathways of disease development and serve for monitoring treatment effects.

Purpose – to evaluate the efficacy of adding a combined probiotic containing *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium longum* and *Saccharomyces boulardii* to the standard therapy of uncomplicated symptomatic diverticular disease, and to determine its impact on selected mechanisms involved in disease progression.

Materials and Methods. A total of 110 patients were examined and stratified by body weight into two equal groups. Within each group, subgroups were formed by blinded randomization according to the treatment regimen. Standard therapy consisted of 5-aminosalicylic acid administered for 2 weeks, whereas the combined regimen additionally included a probiotic for 4 weeks. Efficacy was assessed using the PAC-SIM questionnaire, fecal calprotectin levels, C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and vasoactive intestinal polypeptide

Results. In patients with normal body weight, standard treatment reduced the total constipation score by 28.28%, while adding the probiotic reduced it by 45.75%. In patients with obesity, the corresponding reductions were 41.94% and 53.97%. Improvements in PAC-SIM outcomes were recorded in all subgroups. In individuals with normal body weight, combined therapy decreased fecal calprotectin by 10.5%, compared with 9.6% under standard therapy. In obese patients, probiotic supplementation resulted in a significant 15.0% reduction in fecal calprotectin, accompanied by decreased C-reactive protein and tumor necrosis factor- α levels. Concurrently, vasoactive intestinal polypeptide levels increased, contributing to reduced inflammation and improved colonic motility

Conclusions. Adding a probiotic to standard therapy enhances its efficacy by reducing local and systemic inflammation and increasing vasoactive intestinal polypeptide levels.

For citation:

Mishchuk VH, Miziuk TM, Mishchuk VV, Vengrovych OZ, Shalamai UP. The impact of 5-aminosalicylic acid and probiotic therapy on certain pathogenetic mechanisms of uncomplicated colonic diverticular disease. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):964-976. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-03>

ВСТУП

Дивертикулярна хвороба (ДХ) має зростаючу поширеність і несе значне навантаження на системи охорони здоров'я розвинутих країн [1]. Приблизно у 20–25% людей з безсимптомним дивертикульозом відмічаються епізоди та рецидиви симптомів і, вірогідно, розвивається дивертикуліт, який може призвести до таких ускладнень, як дивертикулярна кровотеча, перфорація, кишкова непрохідність та інші [2]. Поширеність дивертикульозу у пацієнтів до 50 років становить 25–35%, зростаючи до 60% в осіб старше 60 років і до 70% після 85 років [3].

На теперішній час розглядаються різні механізми розвитку цього захворювання, серед яких генетична схильність, надмірна маса тіла і ожиріння, вплив способу життя, недостатня кількість клітковини в раціоні харчування людини, низькоінтенсивне запалення стінки товстої кишки, порушення нервово-м'язевих функцій, зміна мікробіоценозу товстої кишки [4, 5].

На думку X. Hua et al. дисбіоз кишкової мікробіоти може відігравати важливу роль у патофізіології ДХ [6].

INTRODUCTION

Diverticular disease (DD) is becoming increasingly prevalent and imposes a significant burden on healthcare systems in developed countries [1]. Approximately 20–25% of individuals with asymptomatic diverticulosis experience episodes and recurrences of symptoms and may subsequently develop diverticulitis, which can lead to complications such as diverticular bleeding, perforation, intestinal obstruction, and others [2]. The prevalence of diverticulosis is 25–35% among patients younger than 50 years, increasing to 60% in individuals over 60 and up to 70% in those older than 85 years [3].

At present, several mechanisms of disease development are being considered, including genetic predisposition, overweight and obesity, lifestyle factors, insufficient dietary fiber intake, low-grade inflammation of the colonic wall, neuromuscular dysfunction, and alterations in the colonic microbiota [4, 5].

According to X. Hua et al. [6], dysbiosis of the gut microbiota may play an important role in the pathophysiology of DD. However, specific microbial

Однак, специфічні зміни у видах мікробів при безсимптомному дивертикульозі залишаються невідомими. В першу чергу розглядається можлива роль кишкового мікробіому в регуляції цілісності бар'єрної функції кишкового епітелію та моторики товстої кишки при дивертикулярній хворобі. На думку G. Calini et al., розвиток неускладненої ДХ є результатом взаємодії між змінами фекальної мікробіоти, нейроімунними кишковими взаємодіями та дисфункцією м'язової системи, пов'язаною з незначним місцевим запаленням [7]. Тому пробіотики могли б ефективно зменшувати симптоми у пацієнтів з симптоматичною неускладненою ДХ, але їх користь, на думку вказаних авторів, до кінця не з'ясована.

Дослідженнями L. Laghi et al. встановлено, що пацієнти з симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою частіше мають знижену відносну кількість таксонів з протизапальним ефектом, таких як кластер *Clostridium-4* та надмірний ріст *Akkermansia*. A. Tursi, A. Papa доповнили ці дані і відмітили, що при даному захворюванні спостерігається ще й зниження *Fusobacterium* та *Lactobacillaceal*, які теж мають проти-запальні властивості [8, 9]. Цитовані автори показали, що профілювання мікрофлори у пацієнтів із ДХ може передбачати тяжкість окремих її симптомів, таких як біль у животі, тим самим спричиняючи персоналізацію лікування. Використавши візуально-аналогову шкалу VAS, вони показали, що такі таксони, як *Bifidobacterium*, *Eubacterium* та *Dorea* асоціювалися з легким (1–3 бала за VAS), *Proteobacteria*, *Veillonellaceal* – помірним (4–7 балів), а *Prevotellaceal* та *Megasphaera* – тяжким (8–10 балів) перебігом.

N.A. Jeganathan et al. вважають, що дисбактеріоз може якраз і сприяти розвитку дивертикуліту, а зміни мікробіому потенційно слугувати як метод моніторингу активності захворювання і терапевтичної ефективності лікування [10]. З іншого боку, за даними досліджень W. Ma et al., змінам кількісного і якісного складу мікробіоти товстої кишки у хворих на ДХ з дивертикулітом можуть сприяти вищий індекс маси тіла, нижча фізична активність і обмежене споживання клітковини, а також вживання антибіотиків з приводу дивертикуліту [11]. Також, у пацієнтів з дивертикулітом, за даними авторів, спостерігалось значне достовірне зниження видового багатства мікробіоти ($p = 0,024$), а серед найпоширеніших родів спостерігалось збагачення *Bacteroides*, але зменшення кількості *Faecalibacterium* та некласифікованих членів фірмікутес. Таким чином, як вважають B. Zheng et al., більшість мікробіоти позитивно пов'язаної з ДХ кишечника належала до типу *Firmicutes* [12]. Тому, A. Piccioni et al. рекомендують включення до комплексної терапії ДХ пробіотиків, які можуть призвести до покращення симптомів шляхом модуляції кишкової мікробіоти [13]. Переконливих даних про ефективність пробіотиків при ДХ недостатньо, тому дана проблема вимагає подальшого вивчення [14]. Поточні дані, отримані V. Ojetti et al. свідчать про можливість застосування пробіотичних штамів на усіх стадіях ДХ [15]. M. Soliman et al. за результатами експериментальних досліджень встановили підсилення місцевого імунітету товстої кишки, зменшення транслокації штамів через її слизову

changes in asymptomatic diverticulosis remain unclear. The possible role of the gut microbiome in regulating epithelial barrier integrity and colonic motility in diverticular disease is being actively investigated. G. Calini et al. suggest that the development of uncomplicated DD results from interactions between changes in fecal microbiota, neuroimmune intestinal pathways, and muscular dysfunction associated with mild local inflammation [7]. Therefore, probiotics might potentially reduce symptoms in patients with symptomatic uncomplicated DD, although their benefits remain insufficiently elucidated.

Studies by L. Laghi et al. demonstrated that patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease more frequently exhibit a reduced relative abundance of anti-inflammatory taxa, such as the *Clostridium* cluster IV, and an overgrowth of *Akkermansia*. A. Tursi and A. Papa expanded these findings by noting decreased levels of *Fusobacterium* and *Lactobacillaceae*-microorganisms also possessing anti-inflammatory properties [8, 9]. They showed that microbial profiling in patients with DD may predict the severity of specific symptoms, such as abdominal pain, thereby contributing to personalized treatment approaches. Using the visual analog scale (VAS), the authors demonstrated that taxa such as *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, and *Dorea* were associated with mild symptoms (1–3 points on the VAS), *Proteobacteria* and *Veillonellaceae* with moderate symptoms (4–7 points), and *Prevotellaceae* and *Megasphaera* with severe symptoms (8–10 points).

N.A. Jeganathan et al. consider dysbiosis a potential contributor to the development of diverticulitis, with microbiome changes serving as markers for disease activity and treatment effectiveness [10]. Conversely, W. Ma et al. found that alterations in the quantitative and qualitative composition of the gut microbiota in DD with diverticulitis may be associated with higher body mass index, lower physical activity, limited dietary fiber consumption, and the use of antibiotics for diverticulitis [11]. These patients exhibited significantly reduced microbial diversity ($p = 0.024$), enrichment of *Bacteroides*, and decreased abundance of *Faecalibacterium* and unclassified *Firmicutes*. According to B. Zheng et al., most microbes positively associated with DD belong to the *Firmicutes* phylum [12]. Therefore, A. Piccioni et al. recommend incorporating probiotics into the complex treatment of DD, as they may improve symptoms by modulating the gut microbiota [13]. However, convincing evidence of probiotic effectiveness in DD remains limited, highlighting the need for continued research [14]. Recent data from V. Ojetti et al. indicate that probiotic strains may be beneficial at all stages of DD [15]. Experimental studies by M. Soliman et al. demonstrated that probiotics enhance local immune function in the colon, reduce bacterial translocation across the mucosa, and improve intestinal barrier integrity [16].

Thus, based on the analysis of current literature, further investigation into the effectiveness of including probiotic preparations in the complex therapy of diverticular disease is highly relevant.

оболонку і підвищення цілісності кишкового бар'єру при застосуванні пробіотиків [16].

Таким чином, як видно з аналізу літератури, продовження вивчення ефективності включення до комплексної терапії ДХ пробіотичних препаратів є вкрай актуальним.

Мета роботи – вивчення ефективності включення до комплексної терапії неускладненої ДХ комбінованого пробіотика, що містить поєднання *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium Longum*, *Saccharomyces boulardii* і його вплив на окремі патогенетичні ланки розвитку цього захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 110 хворих на ДХ товстої кишки, які були розподілені на дві групи в залежності від маси тіла (55 хворих на ДХ з нормальною масою тіла і 55 хворих на ДХ на тлі ожиріння). Пацієнти кожної з груп, в свою чергу, були розподілені методом сліпої рандомізації на дві підгрупи в залежності від способу лікування. Хворим першої та третьої підгрупи (27 та 26 пацієнтів, відповідно) на фоні дієти, модифікації способу життя призначали ректально препарат 5-аміносаліцилової кислоти (месалазин) по 1000 мг 2 рази на добу, протягом двох тижнів. Пацієнтам другої та четвертої підгруп (28 та 29 обстежуваних з нормальною масою тіла та ожирінням, відповідно) до даної терапії долучали пробіотик (неофлорум) по 125 мг 2 рази на добу 4 тижні (перорально).

Тип дослідження: проспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з засліпленою оцінкою лабораторних показників.

Критерії включення: вік 18–75 років; наявність дивертикульозу товстої кишки, підтвердженого колоноскопією та/або КТ органів черевної порожнини; клінічні прояви, що відповідали неускладненій симптоматичній ДХ.

Критерії виключення: наявність ознак ускладнення ДХ (локальний перитоніт, кровотеча, перфорація); інші органічні захворювання кишечника; зловживання новотворення; прийом антибіотиків, НПЗП, про- або пребіотиків протягом чотирьох тижнів до включення.

Діагностика неускладненої симптоматичної ДХ базувалася на поєднанні клінічних симптомів та результатах інструментальних методів дослідження – іригоскопії/колоноскопії. Для підтвердження розмірів дивертикулів та ступеня запалення стінки проводилась комп'ютерна томографія.

Комбінований пробіотик містив штами пробіотичних бактерій (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) – не менше 5×10^9 КУО, дріжджі (*Saccharomyces boulardii*) – 125 мг у ліофілізованій формі; препарат застосовувався у капсулах, що зберігалися відповідно до рекомендацій виробника (Lallemand Health Solutions Inc., Canada).

Ефективність базисної терапії та її поєднання з пробіотиком (неофлорум) оцінювали за результатами опитування PAC-SIM (Patient Assessment of Constipation Symptoms), що є валідованим інструментом, який використовується для кількісної оцінки інтенсивності симптомів, пов'язаних з порушенням моторики товстої

Objective – of the study was to evaluate the effectiveness of adding a combined probiotic containing a combination of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium longum*, and *Saccharomyces boulardii* to the complex therapy of uncomplicated diverticular disease and to determine its impact on selected pathogenetic mechanisms involved in disease development.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study included 110 patients with diverticular disease of the colon, divided into two groups based on body weight: 55 patients with normal body weight and 55 patients with obesity. Each group was further randomly divided, using blind randomization, into two subgroups depending on the type of treatment. Patients in the first and third subgroups (27 and 26 individuals, respectively) received rectally 5-aminosalicylic acid (mesalazine) at a dose of 1000 mg twice daily for 2 weeks, accompanied by dietary and lifestyle modification. Patients in the second and fourth subgroups (28 and 29 individuals with normal weight and obesity, respectively) were additionally prescribed a probiotic (Neoflorum) at a dose of 125 mg twice daily for 4 weeks (orally).

Study type: prospective, randomized, controlled clinical trial with blinded assessment of laboratory parameters.

Inclusion criteria: age 18–75 years; presence of colonic diverticulosis confirmed by colonoscopy and/or CT of the abdominal organs; clinical manifestations consistent with uncomplicated symptomatic DD.

Exclusion criteria: presence of signs of complication of DD (local peritonitis, bleeding, perforation); other organic bowel diseases; malignant neoplasms; taking antibiotics, NSAIDs, pro- or prebiotics within 4 weeks before inclusion.

Diagnosis of uncomplicated symptomatic DD was based on a combination of clinical symptoms and the results of instrumental examination methods – irrigoscopy/colonoscopy. Computed tomography was performed to confirm the size of diverticula and the degree of wall inflammation.

The combined probiotic contained strains of probiotic bacteria (*Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus rhamnosus*) – not less than 5×10^9 CFU, yeast (*Saccharomyces boulardii*) – 125 mg in lyophilized form; the drug was used in capsules stored in accordance with the manufacturer's recommendations (Lallemand Health Solutions Inc., Canada).

The effectiveness of basic therapy and its combination with the probiotic was evaluated using the PAC-SYM (Patient Assessment of Constipation Symptoms) questionnaire, a validated tool used for quantitative assessment of symptom severity related to impaired colonic motility. Three domains were analysed – abdominal, rectal, and general – each including significant symptoms such as bloating, abdominal and rectal pain,

кишки. При цьому аналізували три домени – абдомінальний, ректальний та загальний, кожен з яких охоплював групу значимих симптомів, включаючи здуття живота, абдомінальний та ректальний біль, нудоту, характер калових мас та інші. Усі симптоми фіксувалися за шкалою від 0 до 4, де 0 означав повну відсутність симптомів, а 4 – їх максимальну вираженість. Для уточнення результатів ефективності застосування пробіотика при ДХ також в динаміці оцінювали зміни маркерів запалення, як фекальний кальпротектин, що досліджувався імуноферментним методом із використанням наборів Human CALPE (Calprotectin) Elisa KIT, ELABSCIENCE (США).

Первинною кінцевою точкою було зниження сумарного бала PAC-SYM; вторинними – зміни рівнів фекального кальпротектину, CRP, TNF- α та ВІП через 4 тижні лікування, а також зниження частоти загострення.

Також у динаміці до і після лікування у хворих усіх підгруп визначали концентрацію С-реактивного протеїну імуноферментним методом з використанням наборів FIVEphoton Biocemicals (США) та рівень туморнекротичного фактора-альфа (TNF- α) тим же методом з використанням реактивів фірми Diaclone (Франція). З метою оцінки моторики товстої кишки і регуляції вираженості місцевого запалення в крові визначався рівень вазоінтестинального поліпептиду (ВІП) імуноферментним методом із використанням наборів Human VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) Elisa Kit, ELABSCIENCE (США) та виражався у пг/мл.

Отримані результати клінічних досліджень опрацьовувалися статистично з використанням пакета програми MedCalc 22.023 (MedCalc Software Ltd), Microsoft Office, Statistica 7.0 (StatSoft Inc.).

Для міжгрупових порівнянь використовували t-критерій Стюдента або U-критерій Манна-Уїтні залежно від розподілу даних; для внутрішньогрупових – парний t-тест або критерій Вілкоксона. Нормальність розподілу перевіряли тестом Шапіро-Уїлка. Статистично значущими вважали $p < 0,05$.

Побічних явищ, що вимагали припинення лікування, не зареєстровано; всі пацієнти завершили дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ

Оцінка симптомів закрепку із використанням стандартизованого опитувальника Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM), на момент розподілу пацієнтів у групи, продемонструвала підвищені значення у всіх підгрупах хворих порівняно з контрольною вибіркою, яку склали 15 практично здорових осіб (табл. 1). Сумарний бал тестування у контрольній групі становив $9,73 \pm 2,67$ бала, тоді як у пацієнтів із нормальною масою тіла та ожирінням, яких було розподілено у групи із базисним лікуванням, становив $22,77 \pm 2,50$ та $29,83 \pm 2,32$ бала, відповідно. У обстежених, яким призначалась терапія із включенням пробіотика, сумарний показник опитувальника PAC для хворих із нормальною масою тіла дорівнював $22,93 \pm 2,31$ бала, а у пацієнтів із ожирінням складав $30,11 \pm 2,45$ бала. Хоча сумарні абсолютні значення відрізнялися, порівняння відповідних підгруп до початку лікування не виявили статистично значущих

nausea, stool characteristics, and others. All symptoms were rated on a 0–4 scale, where 0 indicated absence and 4 indicated maximum severity.

To further assess the effect of the probiotic in DD, inflammatory markers were evaluated dynamically, including fecal calprotectin, measured using the Human CALPE (Calprotectin) ELISA Kit (ELABSCIENCE, USA).

The primary endpoint was the reduction in the PAC-SYM total score; secondary endpoints were changes in fecal calprotectin, CRP, TNF- α , and VIP levels after 4 weeks of treatment, as well as a reduction in exacerbation frequency.

Additionally, blood concentrations of C-reactive protein were measured using FIVEphoton Biochemicals (USA) ELISA kits, and TNF- α levels were determined with Diaclone (France) reagents. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) was also measured via ELISA using the Human VIP Elisa Kit (ELABSCIENCE, USA), expressed in pg/mL, to assess colonic motility and local inflammatory regulation.

Statistical processing of clinical results was performed using MedCalc 22.023 (MedCalc Software Ltd), Microsoft Office, and Statistica 7.0 (StatSoft Inc.).

For intergroup comparisons, Student's t-test or Mann–Whitney U-test was used, depending on the distribution of the data; for intragroup comparisons, paired t-test or Wilcoxon test was used. Normality of distribution was checked by Shapiro–Wilk test. Statistical significance was considered $p < 0.05$.

No adverse events requiring treatment discontinuation were recorded; all patients completed the study.

RESULTS

The assessment of constipation symptoms using the standardized Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) questionnaire, at the time of patient allocation into groups, demonstrated increased values in all patient subgroups compared with the control sample, which consisted of 15 individuals who were practically healthy (Table 1). The total test score in the control group was 9.73 ± 2.67 points, while in patients with normal body weight and obese, who were allocated to the group with basic treatment, it was 22.77 ± 2.50 and 29.83 ± 2.32 points, respectively. In the examined subjects who were prescribed therapy that included probiotics, the total score of the PAC questionnaire for patients with normal body weight was 22.93 ± 2.31 points. For patients with obesity, it was 30.11 ± 2.45 points. Although the total absolute values differed, comparisons of the respective subgroups before treatment revealed no statistically significant differences ($p > 0.05$), confirming the

відмінностей ($p > 0,05$), що підтверджує однорідність вибірок та рандомізований підхід до розподілу пацієнтів.

homogeneity of the samples and the randomized approach to patient allocation.

Таблиця 1. Результати опитувальника оцінки закрепу
Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM) у контрольній групі пацієнтів ($n = 15$)
Table 1. Results of the Patient Assessment of Constipation – Symptoms (PAC-SYM)
questionnaire in the control group of patients ($n = 15$)

№	Симптоми / Symptoms	Бали / Points
1	Відчуття неповного випорожнення після дефекації / Sensation of incomplete evacuation after defecation	$0,67 \pm 0,82$
2	Відчуття потреби в сильному напруженні під час дефекації / Sensation of needing excessive straining during defecation	$0,93 \pm 0,80$
3	Відчуття прямокишкового блокування під час дефекації / Sensation of rectal blockage during defecation	$0,33 \pm 0,49$
4	Тверді або грудкуваті випорожнення / Hard or lumpy stools	$1,27 \pm 0,79$
5	Біль під час дефекації / Pain during defecation	$0,27 \pm 0,46$
6	Відчуття здуття живота / Sensation of abdominal bloating	$1,46 \pm 0,99$
7	Біль у животі / Abdominal pain	$0,47 \pm 0,64$
8	Нудота / Nausea	$0,53 \pm 0,52$
9	Часті гази/метеоризм / Frequent gas/flatulence	$0,47 \pm 0,64$
10	Загальна незадоволеність процесом дефекації / Overall dissatisfaction with the defecation process	$0,73 \pm 0,88$
11	Частота випорожнень менше ніж тричі на тиждень / Bowel movements fewer than three times per week	$1,53 \pm 1,06$
12	Напруга або зусилля під час випорожнення / Straining or effort during bowel movements	$1,07 \pm 0,88$
	Сума балів / Summary	$9,73 \pm 2,67$

Оцінка динаміки показників у межах кожної з підгруп пацієнтів із ДХ до та після лікування продемонструвала чітку тенденцію до зниження вираженості симптоматики закрепу. Серед пацієнтів із нормальною масою тіла, які отримували базисне лікування, сумарний бал зменшився на 28,28 % (з $22,77 \pm 2,50$ до $16,33 \pm 2,62$ бала) ($p < 0,01$). У групі із включенням пробіотики відповідне зниження було більш вираженим – на 45,75 % (від $22,93 \pm 2,31$ до $12,44 \pm 2,18$ бала) ($p < 0,01$). У хворих на ДХ з ожирінням, які отримували базисну терапію, сумарний бал зменшився на 41,94 % (з $29,83 \pm 2,32$ до $17,32 \pm 2,67$) ($p < 0,01$), тоді як комплексна терапія з додаванням пробіотики, приводила до зниження на 53,97 % (від $30,11 \pm 2,45$ до $13,86 \pm 2,04$ бала) ($p < 0,01$), відповідно.

Порівняння ефективності базисного та комбінованого лікування пацієнтів із ДХ через один місяць після початку терапії продемонструвало достовірні переваги модифікованого підходу. Зокрема, у пацієнтів із нормальною масою тіла поєднана терапія із включенням пробіотики забезпечила покращення кінцевих результатів опитувальника на 31,27 % у порівнянні із підгрупою пацієнтів, які отримували базисне лікування ($16,33 \pm 2,62$ та $12,44 \pm 2,18$ бала, відповідно) ($p < 0,01$), а серед осіб із ожирінням – на 24,96 % ($17,32 \pm 2,67$ та $13,86 \pm 2,04$ бала відповідно) ($p < 0,01$).

Залучення до комплексної терапії неускладненої ДХ у хворих з нормальною масою тіла пробіотики (неофлорум) приводило до зниження рівня фекального кальпротектину на 10,5% (з $70,7 \pm 2,1$ до $63,3 \pm 2,2$ мкг/г) ($p < 0,05$), в той час як після курсу базисної терапії – на 9,6% (з $69,9 \pm 2,0$ до $63,2 \pm 2,1$ мкг/г). У хворих на ДХ на тлі ожиріння під впливом базисної терапії рівень фекального кальпротектину мав тенденцію до зниження (з $80,8 \pm 2,7$ до $74,5 \pm 2,8$ мкг/г) ($p > 0,05$), а у випадках залучення до неї пробіотики зменшувався на 15% (з $87,5 \pm 2,8$ до $74,4 \pm 2,2$ мкг/г) ($p < 0,01$). У здорових рівень кальпротектину у фекаліях становив $14,94 \pm 4,93$ мкг/г.

Assessment of the dynamics of indicators within each subgroup of patients with DD, before and after treatment, demonstrated a clear trend towards a decrease in the severity of constipation symptoms. Among patients with normal body weight who received basic treatment, the total score decreased by 28.28% (from 22.77 ± 2.50 to 16.33 ± 2.62 points) ($p < 0.01$). In the group with the inclusion of probiotics, the corresponding decrease was more pronounced, by 45.75% (from 22.93 ± 2.31 to 12.44 ± 2.18 points) ($p < 0.01$). In obese patients with DD who received basic therapy, the total score decreased by 41.94% (from 29.83 ± 2.32 to 17.32 ± 2.67) ($p < 0.01$), while complex treatment with the addition of probiotics led to a decrease of 53.97% (from 30.11 ± 2.45 to 13.86 ± 2.04 points) ($p < 0.01$), respectively.

Comparison of the effectiveness of basic and combined treatment of patients with DD 1 month after the start of therapy demonstrated significant advantages of the modified approach. In particular, in patients with normal body weight, combined therapy with the inclusion of probiotics provided an improvement in the final results of the questionnaire by 31.27% compared to the subgroup of patients who received basic treatment (16.33 ± 2.62 and 12.44 ± 2.18 points, respectively) ($p < 0.01$), and among obese individuals – by 24.96% (17.32 ± 2.67 and 13.86 ± 2.04 points, respectively) ($p < 0.01$).

The inclusion of a probiotic (Neoflorum) in the complex therapy of uncomplicated DD with normal body weight led to a decrease in the level of fecal calprotectin by 10.5% (from 70.7 ± 2.1 to 63.3 ± 2.2 $\mu\text{g/g}$) ($p < 0.05$), while after a course of basic therapy – by 9.6% (from 69.9 ± 2.0 to 63.2 ± 2.1 $\mu\text{g/g}$). In patients with DD on the background of obesity under the influence of basic therapy, the level of fecal calprotectin tended to decrease (from 80.8 ± 2.7 to 74.5 ± 2.8 $\mu\text{g/g}$) ($p > 0.05$). In cases of the inclusion of a probiotic in it, it decreased by 15% (from 87.5 ± 2.8 to 74.4 ± 2.2 $\mu\text{g/g}$) ($p < 0.01$). In healthy subjects, the level of calprotectin in feces was 14.94 ± 4.93 $\mu\text{g/g}$. Simultaneously with changes in the level of the local

Одночасно зі змінами рівня маркера місцевого запалення нами оцінювалися і маркери системного. Так, концентрація С-реактивного протеїну в крові у хворих на ДХ з нормальною масою тіла під впливом базисної терапії мала тенденцію до зниження з $4,83 \pm 0,26$ до $4,22 \pm 0,30$ мг/л (у здорових $2,3 \pm 0,2$ мг/л), а при додаванні до неї курсового прийому пробіотика з $5,14 \pm 0,27$ до $4,35 \pm 0,25$ мг/л ($p < 0,05$). У пацієнтів з ДХ на тлі ожиріння концентрація С-реактивного протеїну зменшувалася з $7,91 \pm 0,37$ до $7,34 \pm 0,29$ мг/л ($p > 0,05$), в той час, як додатковий прийом пробіотика викликав достовірне ($p < 0,05$) зниження даного показника з $8,22 \pm 0,29$ до $7,78 \pm 0,23$ мг/л. Рівень TNF- α дещо знижувався у хворих усіх підгруп, зокрема з $7,47 \pm 0,42$ до $6,42 \pm 0,41$ пг/мл при ДХ у хворих з нормальною масою тіла, які приймали базисну терапію, і з $7,65 \pm 0,39$ до $6,79 \pm 0,41$ пг/мл в обстежених на ДХ, які отримували ще й пробіотик (у здорових – $4,5 \pm 0,52$ пг/мл). У пацієнтів з ДХ на тлі ожиріння базисна терапія теж сприяла зменшенню в крові рівня TNF- α з $11,48 \pm 0,75$ до $9,81 \pm 0,61$ пг/мл ($p > 0,05$), а при додаванні до неї пробіотика даний показник знизився з $11,11 \pm 0,65$ до $9,41 \pm 0,45$ ($p < 0,05$).

Дослідження рівня VIP у крові під впливом базисної терапії у хворих на ДХ першої підгрупи засвідчило деяке зростання його концентрації з $57,28 \pm 2,85$ до $63,45 \pm 2,35$ пг/мл, а у пацієнтів, яким до базисної терапії долучали пробіотик, його рівень підвищувався з $66,01 \pm 1,55$ до $72,07 \pm 1,64$ пг/мл ($p < 0,05$) (у здорових – $94,62 \pm 22,44$ пг/мл). В обстежених на ДХ з ожирінням базисна терапія сприяла деякому підвищенню концентрації VIP у крові з $39,69 \pm 2,68$ до $45,76 \pm 2,65$ пг/мл. Додавання пробіотиків до цієї терапії зумовило подальше зростання концентрації – з $46,96 \pm 2,56$ до $56,16 \pm 2,4$ пг/мл ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Вивченню поширеності вікових аспектів, патогенезу та нових підходів до лікування ДХ за останні роки приділяється значна увага [17]. Серед патогенетичних механізмів її розвитку усе частіше розглядається роль мікробіоти та пов'язаних з її змінами симптомів, оскільки більшість ускладнень даної недуги якраз і зумовлена бактеріями [13]. Також деякі методи лікування спираються на її модуляцію [18]. Пробіотики, згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, це живі мікроорганізми, які при введенні в адекватних кількостях, надають користь здоров'ю хазяїна. Як було вказано в літературному огляді, роль пробіотиків у профілактиці та лікуванні ДХ досі недостатньо вивчена. Вважається, що пробіотики відіграють ключову роль у модуляції кишкового мікробіому, головним чином конкуруючи з патогенними бактеріями на молекулярних субстратах товстої кишки, запобігаючи її патогенній колонізації [12, 19]. Також пробіотики можуть взаємодіяти з Toll-подібними рецепторами, щоб пригнічувати запалення дивертикулів товстої кишки шляхом підвищення імунної толерантності [20]. Цим, вірогідно, і можна пояснити достовірне ($p < 0,05$) більш виражене

inflammation marker, we also evaluated the markers of systemic inflammation. Thus, the concentration of C-reactive protein in the blood of patients with DD with normal body weight under the influence of basic therapy tended to decrease from 4.83 ± 0.26 to 4.22 ± 0.30 mg/l (in healthy subjects 2.3 ± 0.2 mg/l), and when combined with a course of probiotics, from 5.14 ± 0.27 to 4.35 ± 0.25 mg/l ($p < 0.05$). In patients with DD on the background of obesity, the concentration of C-reactive protein decreased from 7.91 ± 0.37 to 7.34 ± 0.29 mg/l ($p > 0.05$), while additional intake of probiotics caused a significant ($p < 0.05$) decrease in this indicator from 8.22 ± 0.29 to 7.78 ± 0.23 mg/l. The level of TNF- α decreased slightly in patients of all subgroups, in particular from 7.47 ± 0.42 to 6.42 ± 0.41 pg/ml in DD with normal body weight who received basic therapy, and from 7.65 ± 0.39 to 6.79 ± 0.41 pg/ml in those examined with DD who also received probiotics (in healthy subjects – 4.5 ± 0.52 pg/ml). In patients with DD on the background of obesity, basic therapy also contributed to a decrease in the level of TNF- α in the blood from 11.48 ± 0.75 to 9.81 ± 0.61 pg/ml ($p > 0.05$), and when a probiotic was added to it, this indicator decreased from 11.11 ± 0.65 to 9.41 ± 0.45 ($p < 0.05$).

A study of the level of VIP in the blood under the influence of basic therapy in patients with DD of the first subgroup showed a slight increase in its concentration from 57.28 ± 2.85 to 63.45 ± 2.35 pg/ml, and in patients who were added to basic therapy with a probiotic, its level increased from 66.01 ± 1.55 to 72.07 ± 1.64 pg/ml ($p < 0.05$) (in healthy subjects – 94.62 ± 22.44 pg/ml). In obese subjects examined on DD, basic therapy contributed to a slight increase in the concentration of VIP in the blood, from 39.69 ± 2.68 to 45.76 ± 2.65 pg/ml. The addition of probiotics to this therapy further increased the concentration, from 46.96 ± 2.56 to 56.16 ± 2.4 pg/ml ($p < 0.05$).

DISCUSSION

In recent years, considerable attention has been devoted to studying the prevalence of age-related aspects, pathogenesis, and new approaches to treating DD [17]. Among the pathogenic mechanisms of its development, the role of microbiota and symptoms associated with its changes is increasingly being considered, as most complications of this disease are caused by bacteria [13]. Additionally, several treatment methods are based on its modulation [18]. Probiotics, according to the definition of the World Health Organization, are live microorganisms that, when administered in adequate amounts, provide a health benefit to the host. As indicated in the literature review, the role of probiotics in the prevention and treatment of DD is still insufficiently studied. It is believed that probiotics play a key role in modulating the intestinal microbiome, primarily by competing with pathogenic bacteria for molecular substrates in the colon, thereby preventing their pathogenic colonization [12, 19]. Probiotics can also interact with Toll-like receptors to suppress inflammation of colonic diverticula by increasing immune tolerance [20]. This, probably, can explain the significantly ($p < 0.05$) more pronounced decrease in fecal calprotectin levels by 15.0% in patients

зниження на 15,0% рівня фекального кальпротектину у хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу з ожирінням та на 10,5% у хворих з нормальною масою на фоні базисної терапії. Включення до базисної терапії пробіотика також сприяло зниженню рівня TNF- α , хоча достовірною така динаміка була лише в обстежених на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу з ожирінням. На думку A. Tursi et al., з метою підвищення ефективності терапії симптоматичної неускладненої ДХ якраз і доцільно найчастіше використовувати пробіотики, що містять у своєму складі біфідобактерії та дріжджі, як *Saccharomyces bulardi* [21]. Зниження рівня маркерів місцевого і системного запалення слід пояснити і дією базисного препарату 5-аміносаліцилової кислоти (месалазину), здатного пригнічувати молекулярні медіатори запалення шляхом блокування експресії NK-kB, циклооксигенази, інтерлейкіну-1, тромбосан-синтетази та фактора активації тромбоцитів [22]. Також месалазин завдяки своїй антибактеріальній активності може впливати на кишковий мікробіом, пригнічуючи експресію бактеріальних генів, її епітеліальну адгезію і проліферацію. Одночасно месалазин знижує рН просвіту товстої кишки, створюючи сприятливе середовище для росту лакто- та біфідобактерій, які мають протизапальні властивості [23]. Також месалазин здатний пом'якшити руйнування міжепітеліальних щільних з'єднань та зменшувати проникливість кишкового бар'єру, пригнічувати експресію прозапальних цитокінів, чим можна пояснити деяке зменшення рівня TNF- α у крові хворих на ДХ, що співпадає з результатами досліджень Barbara et al. [24].

Оскільки VIP бере участь у контролі як вроджених, так і адаптивних імунних відповідей через рецептори VPAC-1 та VPAC-2, здійснюючи захисну і імунomodulatory дію, а зниження його концентрації у хворих на ДХ сприяє посиленню запального процесу у стінці дивертикулів [24, 25]. Завдяки ж своїй активній антимікробній дії проти широкого спектра бактерій, включаючи *E. coli*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*, його зниження до лікування у хворих на ДХ може підтримувати інфікування дивертикулів [25]. Тому підвищення його рівня під впливом базисної терапії з включенням пробіотика, отримане у нашому дослідженні, може сприяти вищій експресії VIP та зменшенню кількості патогенетичних мікробіомів і посиленню перистальтики товстої кишки. Такий ефект комплексної терапії неускладненої симптоматичної ДХ зумовлений і тим, що за результатами експериментальних досліджень M. Bains et al., у мишей VIP(-) мали місце значні зміни структури кишкової мікробіоти, а даний інтестинальний гормон відіграє важливу роль у підтриманні її балансу і одночасно підсиленню бар'єрної функції кишечника [26, 27]. Оскільки мікробіота товстої кишки формує структуру та розвиток ентеральної нервової системи, основного регулятора кишкових функцій за VIP, його підвищення під впливом комплексної терапії з включенням месалазину і пробіотика може розглядатися як один із механізмів посилення моторики товстої кишки [28]. А враховуючи ще й виражений протизапальний ефект VIP, його зростання свідчить про доцільність залучення пробіотика до комплексної терапії неускладненої ДХ.

with symptomatic uncomplicated diverticular disease with obesity and by 10.5% with normal weight on the background of basic therapy. The inclusion of probiotics in basic therapy also contributed to a decrease in TNF- α levels, although this effect was significant only in those examined for symptomatic uncomplicated diverticular disease with obesity. According to A. Tursi et al. suggest that, to increase the effectiveness of therapy for symptomatic uncomplicated DD, it is most often advisable to use probiotics containing bifidobacteria and yeast, such as *Saccharomyces boulardii* [21]. The reduction in the level of markers of local and systemic inflammation should also be attributed to the action of the basic drug 5-aminosalicylic acid (mesalazine), which is capable of suppressing molecular mediators of inflammation by blocking the expression of NF-kB, cyclooxygenase, interleukin-1, thromboxane synthetase, and platelet-activating factor [22]. Additionally, mesalazine, due to its antibacterial activity, can affect the intestinal microbiome by suppressing the expression of bacterial genes, as well as its epithelial adhesion and proliferation. At the same time, mesalazine reduces the pH of the colon lumen, creating a favorable environment for the growth of lacto- and bifidobacteria, which have anti-inflammatory properties [23]. Mesalazine is also able to mitigate the destruction of interepithelial tight junctions and reduce the permeability of the intestinal barrier, suppress the expression of pro-inflammatory cytokines, which may explain some reduction in the level of TNF- α in the blood in patients with DD, which is consistent with the results of studies by Barbara et al. [24].

Since VIP is involved in the control of both innate and adaptive immune responses through the VPAC-1 and VPAC-2 receptors, exerting a protective and immunomodulatory effect, a decrease in its concentration in patients with DD contributes to the intensification of the inflammatory process in the diverticular wall [24, 25]. Due to its active antimicrobial action against a wide range of bacteria, including *E. coli*, *S. aureus*, and *P. aeruginosa*, its decrease before treatment in patients with DD may support diverticular infection [25]. Therefore, an increase in its level under the influence of basic therapy, including a probiotic, as observed in our study, may contribute to a higher expression of VIP, a decrease in the number of pathogenic microbiomes, and increased colonic peristalsis. The effect of complex therapy for uncomplicated symptomatic DD is also attributed to the fact that, according to experimental studies by M. Bains et al., significant changes in the intestinal microbiota structure occurred in VIP (-) mice. This intestinal hormone plays a vital role in maintaining its balance and simultaneously strengthening the intestinal barrier function [26, 27]. Since the colonic microbiota plays a crucial role in the structure and development of the enteric nervous system, which is the primary regulator of intestinal functions in VIP, its increase under the influence of complex therapy that includes mesalazine and probiotics can be considered one of the mechanisms for enhancing colonic motility [28]. Considering the pronounced anti-inflammatory effect of VIP, its increase suggests the feasibility of incorporating a probiotic into the comprehensive therapy of uncomplicated DD.

ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать, що на момент включення у дослідження, пацієнти з ДХ незалежно від маси тіла та призначеної схеми лікування, характеризувалися достовірно вищою вираженістю симптомів закрепку за даними PAC-SYM порівняно з практично здоровими особами, при цьому між відповідними підгрупами статистично значущих відмінностей не виявляли, що підтверджує їхню початкову однорідність і коректність рандомізованого розподілу. Проведена терапія в усіх клінічних підгрупах супроводжувалася зменшенням сумарного бала опитувальника, однак застосування комбінованого підходу з включенням пробіотика забезпечувало більш виражене зниження інтенсивності симптомів закрепку як у пацієнтів з нормальною масою тіла, так і у хворих з ожирінням, порівняно з базисною терапією. Через один місяць лікування поєднана схема достовірно переважала стандартне лікування за кінцевими показниками PAC-SYM, що проявлялося нижчими сумарними значеннями опитувальника в обох підгрупах.

Поряд із клінічним покращенням, включення пробіотика до складу комплексної терапії, асоціювалося з більш вираженим зниженням рівня фекального кальпротектину, особливо у пацієнтів з ДХ на тлі ожиріння, тоді як при застосуванні лише базисної терапії зміни цього маркера мали менш виражений або недостовірний характер. Аналіз показників системного запалення продемонстрував загальну тенденцію до їх зниження в усіх підгрупах, проте достовірне зменшення концентрації С-реактивного протеїну та TNF- α частіше спостерігалось саме при комбінованому лікуванні з додаванням пробіотика, незалежно від маси тіла пацієнтів. Одночасно терапія супроводжувалася підвищенням рівня ВІП у крові в усіх групах обстежених, при цьому більш виражене зростання цього показника відзначали у разі включення пробіотика до базисної схеми лікування як у пацієнтів з нормальною масою тіла, так і у хворих з ожирінням, хоча досягнуті значення залишалися нижчими порівняно з показниками у практично здорових осіб.

CONCLUSIONS

The results obtained indicate that at the time of inclusion in the study, patients with DD, regardless of body weight and the prescribed treatment regimen, were characterized by a significantly higher severity of constipation symptoms according to PAC-SYM compared to practically healthy individuals, while no statistically significant differences were found between the corresponding subgroups, which confirms their initial homogeneity and the correctness of the randomized distribution. The therapy performed in all clinical subgroups was accompanied by a decrease in the total score of the questionnaire, however, the use of a combined approach with the inclusion of a probiotic provided a more pronounced reduction in the intensity of constipation symptoms in both patients with normal body weight and in patients with obesity, compared to basic therapy. After one month of treatment, the combined regimen significantly outperformed the standard treatment according to the final PAC-SYM indicators, which was manifested by lower total questionnaire values in both subgroups.

Along with clinical improvement, the inclusion of a probiotic in the complex therapy was associated with a more pronounced decrease in the level of fecal calprotectin, especially in patients with DD on the background of obesity, while when using only basic therapy, the changes in this marker were less pronounced or unreliable. Analysis of systemic inflammation indicators demonstrated a general tendency to their decrease in all subgroups, however, a significant decrease in the concentration of C-reactive protein and TNF- α was more often observed in the combined treatment with the addition of a probiotic, regardless of the body weight of the patients. At the same time, the therapy was accompanied by an increase in the level of VIP in the blood in all groups of the examined, with a more pronounced increase in this indicator noted in the case of including a probiotic in the basic treatment regimen in both patients with normal body weight and in patients with obesity, although the achieved values remained lower compared to the indicators in practically healthy individuals.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Neylan C.J., Kim A., Amy M., Hernandez P.T. The Epidemiology of Diverticulitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2025. Vol. 38, № 4. P. 241–248. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791282>
2. Phan H.S., Strate L.L. Management of Colonic Diverticular Disease in the Older Adult. *Current Gastroenterology Reports*. 2025. Vol. 27, № 1. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-025-00986-4>
3. Bailey J., Dattani S., Jennings A. Diverticular Disease: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2022. Vol. 106, № 2. P. 150–156.
4. Kupčinskas J., Strate L.L., Bassotti G., Torti G., Herszényi L., Malfertheiner P., et al. Pathogenesis of diverticulosis and diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2019. Vol. 28, № (Suppl4). P. 7–10. DOI: <https://doi.org/10.15403/jglid-551>
5. Dorofiev A.E., Dorohavtseva H.A. Characteristics of the microbiome in patients with symptomatic uncomplicated colonic diverticular disease in the central region of Ukraine. *Zaporozhye Medical Journal*. 2023. Vol. 25, № 4. P. 316–325. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.275412>
6. Hua X., McGoldrick J., Nakrour N., Staller K., Chung D.C., Xavier R.J., et al. Gut microbiome structure and function in asymptomatic diverticulosis. *Genome Medicine*. 2024. Vol. 16, № 1. P. 105. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01374-9>
7. Calini G., Abd El Aziz M.A., Paolini L., Abdalla S., Rottoli M., Mari G., Larson D.W. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease

REFERENCES

1. Neylan CJ, Kim A, Amy M, Hernandez PT. The Epidemiology of Diverticulitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2025;38(4):241–8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1791282>
2. Phan HS, Strate LL. Management of Colonic Diverticular Disease in the Older Adult. *Current Gastroenterology Reports*. 2025;27(1):42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-025-00986-4>
3. Bailey J, Dattani S, Jennings A. Diverticular Disease: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2022;106(2):150–156.
4. Kupčinskas J, Strate LL, Bassotti G, Torti G, Herszényi L, Malfertheiner P, et al. Pathogenesis of diverticulosis and diverticular disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2019;28(Suppl4):7–10. DOI: <https://doi.org/10.15403/jglid-551>
5. Dorofiev AE, Dorohavtseva HA. Characteristics of the microbiome in patients with symptomatic uncomplicated colonic diverticular disease in the central region of Ukraine. *Zaporozhye Medical Journal*. 2023;25(4):316–25. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2023.4.275412>
6. Hua X, McGoldrick J, Nakrour N, Staller K, Chung DC, Xavier RJ, et al. Gut microbiome structure and function in asymptomatic diverticulosis. *Genome Medicine*. 2024;16(1):105. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01374-9>
7. Calini G, Abd El Aziz MA, Paolini L, Abdalla S, Rottoli M, Mari G, Larson DW. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease

- (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2023. Vol. 16. P. 29–43. DOI: <https://doi.org/10.2147/ceg.s340929>
8. Laghi L., Mastromarino P., Elisei W., Capobianco D., Zhu C.L., Picchio M., et al. Impact of treatments on fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a pilot study. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2018. Vol. 32, № 5. P. 1421–1432
 9. Tursi A., Papa A. The role of gut microbiota in the pathogenesis of diverticular disease: where are we now? *Genome Medicine*. 2024. Vol. 16, № 1. P. 153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01426-0>
 10. Jeganathan N.A., Davenport E.R., Yochum G.S., Koltun W.A. The microbiome of diverticulitis. *Current Opinion in Physiology*. 2021. Vol. 22. P. 100452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.06.006>
 11. Ma W., Wang Y., Nguyen L.H., Mehta R.S., Ha J., Bhosle A., et al. Gut microbiome composition and metabolic activity in women with diverticulitis. *Nature Communications*. 2024. Vol. 15, № 1. P. 3612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47859-4>
 12. Zheng B., Chen D., Zeng H., Lin S. Deciphering the gut microbiota's role in diverticular disease: insights from a Mendelian randomization study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. P. 1460504. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1460504>
 13. Piccioni A., Franza L., Vaccaro V., Saviano A., Zanza C., Candelli M., et al. Microbiota and Probiotics: The Role of Limosilactobacillus reuteri in Diverticulitis. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57, № 8. P. 802. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57080802>
 14. Lahner E., Bellisario C., Hassan C., Zullo A., Esposito G., Annibale B. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease: A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2016. Vol. 25, № 1. P. 79–86. DOI: <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.srw>
 15. Ojetti V., Petruzzello C., Cardone S., Saviano L., Migneco A., Santarelli L., et al. The use of probiotics in different phases of diverticular disease. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2018. Vol. 13, № 2. P. 89–96. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574887113666180402143140>
 16. Soliman M.G., Mansour H.A., Hassan W.A., Shawk E. Impact of oral probiotics in amelioration of immunological and inflammatory responses on experimentally induced acute diverticulitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023. Vol. 15, № 5. P. 1113–1123. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-022-09969-7>
 17. Bhatia M., Mattoo A. Diverticulosis and diverticulitis: epidemiology, pathophysiology, and current treatment trends. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 8. P. e43158. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.43158>
 18. Marasco G., Buttitta F., Cremon C., Barbaro M.R., Stanghellini V., Barbara G. The role of microbiota and its modulation in colonic diverticular disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2023. Vol. 35, № 12. P. e14615. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14615>
 19. Dueñas F.H. Diverticular Disease: Diagnostic and Therapeutic Approach. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2023. Vol. 3, № 8. P. 1507–1509. DOI: <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i8-06>
 20. Carabotti M., Scamato C., Amato A., Beltrame B., Binda G.A., Germanà B., et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of colonic diverticulosis and diverticular disease. *Digestive and Liver Disease*. 2024. Vol. 56, № 12. P. 1989–2003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.06.031>
 21. Tursi A., Papa V., Lopetuso L.R., Settanni C.R., Gasbarrini A., Papa A. Microbiota Composition in Diverticular Disease: Implications for Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 23. P. 14799. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232314799>
 22. Khare V., Krnjic A., Frick A., Gmainer C., Asboth M., Jimenez K., et al. Mesalamine and azathioprine modulate junctional complexes and restore epithelial barrier function in intestinal inflammation. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 2842. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39401-0>
 23. Piccioni A., Franza L., Brigida M., Zanza C., Torelli E., Petrucci M., et al. Gut Microbiota and Acute Diverticulitis: Role of Probiotics in Management of This Delicate Pathophysiological Balance. *Journal of Personalized Medicine*. 2021. Vol. 11, № 4. P. 298. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11040298>
 24. Barbara G., Scafoli E., Barbaro M.R., Biagi E., Laghi L., Cremon C., et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017. Vol. 66, № 7. P. 1252–1261. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>
 25. Reitano E., Francone E., Bona E., Follenzi A., Gentili S. Gut Microbiota Association with Diverticular Disease Pathogenesis and Progression: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023. Vol. 68, № 3. P. 913–921. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07600-x>
 26. Bains M., Laney C., Wolfe A.E., Orr M., Waschek J.A., Ericsson A.C., Dorsam G.P. Vasoactive intestinal peptide deficiency is associated with altered gut microbiota communities in male and female (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2023;16:29–43. DOI: <https://doi.org/10.2147/ceg.s340929>
 8. Laghi L., Mastromarino P., Elisei W., Capobianco D., Zhu CL, Picchio M, et al. Impact of treatments on fecal microbiota and fecal metabolome in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a pilot study. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2018;32(5):1421–32.
 9. Tursi A, Papa A. The role of gut microbiota in the pathogenesis of diverticular disease: where are we now? *Genome Medicine*. 2024;16(1):153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13073-024-01426-0>
 10. Jeganathan NA, Davenport ER, Yochum GS, Koltun WA. The microbiome of diverticulitis. *Current Opinion in Physiology*. 2021;22:100452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.06.006>
 11. Ma W, Wang Y, Nguyen LH, Mehta RS, Ha J, Bhosle A, et al. Gut microbiome composition and metabolic activity in women with diverticulitis. *Nature Communications*. 2024;15(1):3612. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47859-4>
 12. Zheng B, Chen D, Zeng H, Lin S. Deciphering the gut microbiota's role in diverticular disease: insights from a Mendelian randomization study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024;14:1460504. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1460504>
 13. Piccioni A, Franza L, Vaccaro V, Saviano A, Zanza C, Candelli M, et al. Microbiota and Probiotics: The Role of Limosilactobacillus reuteri in Diverticulitis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(8):802. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57080802>
 14. Lahner E, Bellisario C, Hassan C, Zullo A, Esposito G, Annibale B. Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease: A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2016;25(1):79–86. DOI: <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.251.srw>
 15. Ojetti V, Petruzzello C, Cardone S, Saviano L, Migneco A, Santarelli L, et al. The use of probiotics in different phases of diverticular disease. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 2018;13(2):89–96. DOI: <https://doi.org/10.2174/1574887113666180402143140>
 16. Soliman MG, Mansour HA, Hassan WA, Shawk E. Impact of oral probiotics in amelioration of immunological and inflammatory responses on experimentally induced acute diverticulitis. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2023;15(5):1113–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-022-09969-7>
 17. Bhatia M, Mattoo A. Diverticulosis and diverticulitis: epidemiology, pathophysiology, and current treatment trends. *Cureus*. 2023;15(8):e43158. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.43158>
 18. Marasco G, Buttitta F, Cremon C, Barbaro MR, Stanghellini V, Barbara G. The role of microbiota and its modulation in colonic diverticular disease. *Neurogastroenterology & Motility*. 2023;35(12):e14615. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.14615>
 19. Dueñas FH. Diverticular Disease: Diagnostic and Therapeutic Approach. *International Journal of Medical Science and Clinical Research Studies*. 2023;3(8):1507–9. DOI: <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i8-06>
 20. Carabotti M, Scamato C, Amato A, Beltrame B, Binda GA, Germanà B, et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of colonic diverticulosis and diverticular disease. *Digestive and Liver Disease*. 2024;56(12):1989–2003. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2024.06.031>
 21. Tursi A, Papa V, Lopetuso LR, Settanni CR, Gasbarrini A, Papa A. Microbiota Composition in Diverticular Disease: Implications for Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(23):14799. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232314799>
 22. Khare V, Krnjic A, Frick A, Gmainer C, Asboth M, Jimenez K, et al. Mesalamine and azathioprine modulate junctional complexes and restore epithelial barrier function in intestinal inflammation. *Scientific Reports*. 2019;9:2842. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39401-0>
 23. Piccioni A, Franza L, Brigida M, Zanza C, Torelli E, Petrucci M, et al. Gut Microbiota and Acute Diverticulitis: Role of Probiotics in Management of This Delicate Pathophysiological Balance. *Journal of Personalized Medicine*. 2021;11(4):298. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm11040298>
 24. Barbara G, Scafoli E, Barbaro MR, Biagi E, Laghi L, Cremon C, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252–61. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>
 25. Reitano E, Francone E, Bona E, Follenzi A, Gentili S. Gut Microbiota Association with Diverticular Disease Pathogenesis and Progression: A Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023;68(3):913–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07600-x>
 26. Bains M, Laney C, Wolfe AE, Orr M, Waschek JA, Ericsson AC, Dorsam GP. Vasoactive intestinal peptide deficiency is associated with altered gut microbiota communities in male

- C57BL/6 mice. *Front Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 2689. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02689>
27. Gonzales J., Gulbransen B.D. The microbiota conducts the vasoactive intestinal polypeptide orchestra in the small intestine. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2024. Vol. 17. № 3. P. 503-504. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.11.013>
28. Bai X., De Palma G., Boschetti E., Nishihara Y., Lu J., Shimbori C., et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide Plays a Key Role in the Microbial-Neuroimmune Control of Intestinal Motility. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2024. Vol. 17, № 3. P. 383–398. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.11.012>
- and female C57BL/6 mice. *Front Microbiol.* 2019;10:2689. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02689>
27. Gonzales J, Gulbransen BD. The microbiota conducts the vasoactive intestinal polypeptide orchestra in the small intestine. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2024;17(3):503-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.11.013>
28. Bai X, De Palma G, Boschetti E, Nishihara Y, Lu J, Shimbori C, et al. Vasoactive Intestinal Polypeptide Plays a Key Role in the Microbial-Neuroimmune Control of Intestinal Motility. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* 2024;17(3):383–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.11.012>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний/ретроспективний та/або одно-центровий характер (установи «Університетська клініка Івано-Франківського національного медичного університету») не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатофакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки (110 пацієнтів sp ДХ товстої кишки, які були розподілені на дві групи в залежності від маси тіла (55 хворих на ДХ з нормальною масою тіла і 55 хворих на ДХ на тлі ожиріння)) 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 мульти-центрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (*Good Clinical Practice* – GCP).

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження демонструють синергійний ефект комбінованої терапії, що включає пробіотики, однак подальші наукові зусилля мають бути спрямовані на деталізацію цих механізмів. Ключовою перспективою є глибинний мікробіомний профайлінг пацієнтів у динаміці, що дозволить точно ідентифікувати, які саме зміни у видовому складі мікробіоти призводять до зниження симптомів та маркерів запалення. Наступним етапом є вивчення довгострокової ефективності пробіотичного втручання: чи здатне воно запобігати рецидивам захворювання та прогресуванню до ускладнених форм. Особливого значення набуває молекулярне дослідження ролі vasoактивного інтестинального поліпептиду (VIP) як унікального нейро-імунного регулятора, що може слугувати новою терапевтичною мішенню для одночасного впливу на запалення та порушення моторики. Крім того, нагальною потребою є розширення когорти досліджень для диференційованої оцінки ефективності пробіотиків у пацієнтів з різними фенотипами (наприклад, з вираженим ожирінням та супутніми метаболічними порушеннями). Таким чином, подальша робота повинна перейти від підтвердження клінічної ефективності до розробки науково обґрунтованих, персоналізованих протоколів із точним визначенням біомаркерів відповіді на лікування.

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

Limitations of the study

The authors of the manuscript acknowledge that the presented study has limitations due to its design and implementation. The observational/retrospective and/or single-center nature (the institution «University Clinic of Ivano-Frankivsk National Medical University») does not provide grounds for causal conclusions and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariate models, propensity matching, and other approaches to controlling for confounding factors. The size and composition of the sample (110 patients with sp colonic DD, who were divided into two groups depending on body weight (55 patients with DD with normal body weight and 55 patients with DD against the background of obesity)) limit the accuracy of the estimates and the portability of the results given the peculiarities of patient routing and care practices in Ukraine. To minimize the effects, measurements were standardized, assessors were trained, blinding was applied where possible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the findings is limited by the context; confirmation requires prospective multicenter studies, reasonable power calculations, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

Prospects for further research

The results of the study demonstrate a synergistic effect of combination therapy including probiotics, but further scientific efforts should be directed to detailing these mechanisms. A key perspective is deep microbiome profiling of patients in dynamics, which will allow to accurately identify which changes in the species composition of the microbiota lead to a decrease in symptoms and markers of inflammation. The next stage is to study the long-term effectiveness of probiotic intervention: whether it is able to prevent disease relapses and progression to complicated forms. Of particular importance is the molecular study of the role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a unique neuro-immune regulator, which may serve as a new therapeutic target for simultaneous effects on inflammation and motility disorders. In addition, there is an urgent need to expand the study cohort to differentially assess the efficacy of probiotics in patients with different phenotypes (e.g., with severe obesity and concomitant metabolic disorders). Therefore, future work should move from confirming clinical efficacy to developing evidence-based, personalized protocols with precise identification of biomarkers of response to treatment.

Conflict of interest

All authors have submitted to the editorial office a completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Uniform Conflict of Interest Disclosure Form. The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with

інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації. 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. Дослідження схвалене Комісією з етики Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 118/20 від 15.12.2020 року). Усі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Воно проводилось згідно з принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участі людини в якості об'єкта для дослідження» від 01.10.2008 року №900-005.

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

Фінансування здійснюється за рахунок приватної особи.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Мішук Василь Григорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та реабілітації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;

e-mail: mvgprof50@gmail.com

моб.: +38 (050) 511-35-54

Внесок автора: формулювання мети роботи, остаточне затвердження статті.

pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the submitted materials or that sponsored the conducted studies.

Ethics statement

The authors of the manuscript consciously certify that the study was conducted using data from primary medical documentation. The study was conducted in accordance with the ethical standards of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on the ethical principles of conducting scientific medical research involving human participants, the European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of September 23, 2009.

The study was approved by the Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol No. 118/20 of December 15, 2020). All participants provided informed consent. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (World Medical Association) «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects», 01.10.2008, No. 900-005.

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 tools or services were used to perform any tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were performed without the involvement of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that the results of their own clinical studies were used in the work, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include generalized patient indicators, laboratory results, protocols and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account confidentiality requirements and ethical norms.

Funding information

Financing is provided by a private individual.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mishchuk Vasyl Hryhorovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000;

e-mail: mvgprof50@gmail.com

tel +38 (050) 511-35-54

Author's contribution: formulation of the work objective / final approval of the article.

Мізюк Тетяна Михайлівна – асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та реабілітації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;

e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua

моб.: +38 (095) 444-72-26

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, статистична обробка, написання тексту статті, формулювання висновків.

Мишук Віталій Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургічних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;

e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua

моб.: +38 (050) 550-85-22

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

Венгрович Оксана Зіновіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та реабілітації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;

e-mail: ovenhrovych@ifnmu.edu.ua

моб.: +38 (066) 112-39-36

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, редагування статті.

Шаламай Уляна Петрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та реабілітації Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Галицька, буд. 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000;

e-mail: ushalamai@ifnmu.edu.ua

моб.: +38 (068) 306-57-26

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних.

Miziuk Tetiana Mykhailivna – Assistant Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000;

e-mail: tfeshovets@ifnmu.edu.ua

tel +38 (095) 444-72-26

Author's contribution: participation in conducting experimental research, statistical analysis, manuscript writing, conclusion formulation.

Mishchuk Vitaliy Vasylovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000;

e-mail: vmishchuk@ifnmu.edu.ua

tel.: +38 (050) 550-85-22

Author's contribution: formulation of the work objective, analysis of the obtained data, and their statistical processing

Vengrovych Oksana Zinoviivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000;

e-mail: ovenhrovych@ifnmu.edu.ua

tel +38 (066) 112-39-36

Author's contribution: selection of literature sources on the work topic, manuscript editing.

Shalamai Uliana Petrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine and Rehabilitation of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2 Halytska Str., Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76000;

e-mail: ushalamai@ifnmu.edu.ua

tel.: +38 (068) 306-57-26

Author's contribution: analysis and interpretation of data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
12.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-04>
УДК: 616.571:616.8-009.7-085.825]:159.944.4:305-055



Роль психоемоційних факторів у формуванні болю, інвалідизації та зниженні якості життя при неспецифічному хронічному болю у нижній ділянці спини: статевий аналіз

Овдій М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>, e-mail: Rehability13@gmail.com

Кондратюк М.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-6352>, e-mail: kondratiuk.nikolas@gmail.com

Зайцев В.О.², <https://orcid.org/0000-0003-1176-4623>, e-mail: v.zaitsev10.07@gmail.com

Ляшенко В.П.², <https://orcid.org/0000-0001-5849-278X>, e-mail: lyashenkovp@stu.cn.ua

Радченко А.В.², <https://orcid.org/0000-0003-1733-6312>, e-mail: radchenkoalina75@gmail.com

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Національний університет «Чернігівська політехніка»
Міністерства освіти і науки України, Чернігів, Україна

The role of psycho-emotional factors in the development of pain, disability and reduced quality of life in non-specific chronic lower back pain: gender analysis

Ovdii M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0163-7914>, e-mail: Rehability13@gmail.com

Kondratiuk M.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5500-6352>, e-mail: kondratiuk.nikolas@gmail.com

Zaitsev V.O.², <https://orcid.org/0000-0003-1176-4623>, e-mail: v.zaitsev10.07@gmail.com

Liashenko V.P.², <https://orcid.org/0000-0001-5849-278X>, e-mail: lyashenkovp@stu.cn.ua

Radchenko A.V.², <https://orcid.org/0000-0003-1733-6312>, e-mail: radchenkoalina75@gmail.com

¹Bohomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Chernihiv Polytechnic National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Chernihiv, Ukraine

Ключові слова:

хронічний біль, біль у нижній ділянці спини, тривога, депресія, кінезіофобія, стрес, реабілітація.

Для кореспонденції:

Овдій Марія Олександрівна
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України;
бульв. Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: Rehability13@gmail.com

© Овдій М.О., Кондратюк М.В.,
Зайцев В.О., Ляшенко В.П.,
Радченко А.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Міжнародна асоціація з вивчення болю присвятила 2024 рік вивченню відомостей про статеві та гендерні відмінності у сприйнятті та модуляції болю, наголошуючи на тому, що психосоціальні механізми у сприйнятті болю залежно від статі та гендеру, потребують більш детального вивчення особливо з урахуванням міжкультурних відмінностей.

Мета роботи – оцінити вплив психоемоційних факторів (стресу, тривоги, депресії та кінезіофобії) на інтенсивність болю, рівень інвалідизації та якість життя пацієнтів із неспецифічним хронічним болем у нижній ділянці спини з урахуванням статевих відмінностей.

Матеріали та методи. Проведено анкетування 223 пацієнтів віком 18–60 років з неспецифічним хронічним болем у нижній ділянці спини із визначенням соціодемографічних характеристик, оцінкою психоемоційного стану: Hospital Anxiety and Depression Scale, Perceived Stress Scale-10, Tampa Scale of Kinesiophobia-11, якості життя Short Form-36 Health Survey та рівня інвалідизації Oswestry Disability Index.

Результати. У жінок психоемоційні чинники не впливали достовірно на фізичний компонент здоров'я Short Form-36 Health Survey, тоді як у чоловіків високий рівень стресу, тривоги та кінезіофобії знижував його достовірно ($p = 0,014$; $p = 0,007$; $p = 0,018$). Психічний компонент Short Form-36 Health Survey погіршувався в обох статях: у жінок при стресі та тривозі ($p < 0,001$) і кінезіофобії ($p = 0,023$), у чоловіків при стресі та тривозі ($p < 0,001$), депресії ($p = 0,014$) та кінезіофобії ($p = 0,003$). У жінок депресія ($OR = 4,97$; $p = 0,030$) та високий рівень кінезіофобії ($OR = 4,97$; $p = 0,030$) підвищували ризик сильного болю, у чоловіків жоден психоемоційний фактор не асоціювався зі значущим збільшенням інтенсивності болю ($p > 0,05$). У чоловіків високий рівень стресу ($p = 0,002$), тривоги ($p = 0,007$), депресії ($p = 0,011$) та кінезіофобії ($p = 0,005$) підвищував ризик вираженої інвалідизації, у жінок цих асоціацій не виявлено ($p > 0,05$).

Висновки. Психоемоційні фактори істотно погіршують перебіг хронічного болю у нижній ділянці спини і проявляють чіткі статеві відмінності: у жінок переважно посилюють біль і психічний дистрес, у чоловіків знижують фізичне та психічне здоров'я, підвищують ризик інвалідизації.

Для цитування:

Овдій М.О., Кондратиук М.В., Зайцев В.О., Ляшенко В.П., Радченко А.В. Роль психоемоційних факторів у формуванні болю, інвалідизації та зниженні якості життя при неспецифічному хронічному болю у нижній ділянці спини: статевий аналіз. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 977-993. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-04>

Keywords:

chronic pain, low back pain, anxiety, depression, kinesiophobia, stress, rehabilitation.

For correspondence:

Ovdii Maria Oleksandrivna
Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine;
13 Taras Shevchenko Boul., Kyiv, Ukraine,
01601;
e-mail: Rehability13@gmail.com

© Ovdii M.O., Kondratiuk M.V.,
Zaitsev V.O., Liashenko V.P.,
Radchenko A.V., 2025

ABSTRACT

Background. The International Association for the Study of Pain has dedicated 2024 to studying information about sex and gender differences in pain perception and modulation, emphasising that psychosocial mechanisms in pain perception depending on sex and gender require more detailed study, especially taking into account intercultural differences.

Purpose – to assess the impact of psycho-emotional factors (stress, anxiety, depression and kinesiophobia) on pain intensity, disability and quality of life in patients with non-specific chronic lower back pain, taking into account gender differences.

Materials and methods. A survey was conducted among 223 patients aged 18-60 with non-specific chronic pain syndrome to determine their socio-demographic characteristics and assess their psycho-emotional state using the Hospital Anxiety and Depression Scale Perceived Stress Scale-10, Tampa Scale of Kinesiophobia-11, quality of life Short Form-36 Health Survey and level of disability Oswestry Disability Index.

Results. In women, psycho-emotional factors did not significantly affect the physical component of health Short Form-36 Health Survey, while in men, high levels of stress, anxiety and kinesiophobia significantly reduced it ($p = 0.014$; $p = 0.007$; $p = 0.018$). The mental component of Short Form-36 Health Survey deteriorated in both sexes: in women with stress and anxiety ($p < 0.001$) and kinesiophobia ($p = 0.023$), in men with stress and anxiety ($p < 0.001$), depression ($p = 0.014$) and kinesiophobia ($p = 0.003$). In women, depression ($OR = 4.97$; $p = 0.030$) and high levels of kinesiophobia ($OR = 4.97$; $p = 0.030$) increased the risk of severe pain, while in men, no psycho-emotional factor was associated with a significant increase in pain intensity ($p > 0.05$). In men, high levels of stress ($p = 0.002$), anxiety ($p = 0.007$), depression ($p = 0.011$) and kinesiophobia ($p = 0.005$) increased the risk of severe disability, while in women these associations were not found ($p > 0.05$).

Conclusions. Psycho-emotional factors significantly worsen the course of low back pain and show clear gender differences: in women, they mainly increase pain and mental distress, while in men, they reduce physical and mental health and increase the risk of disability.

For citation:

Ovdii MO, Kondratiuk MV, Zaitsev VO, Liashenko VP, Radchenko AV. The role of psycho-emotional factors in the development of pain, disability and reduced quality of life in non-specific chronic lower back pain: gender analysis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):977-993. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-04>

ВСТУП

Визначення болю в медичній галузі значно еволюціонувало протягом останніх десятиліть, відображаючи не лише прогрес у наукових знаннях про нейрофізіологічні механізми болю, а й глибокі зміни в поглядах на суб'єктивне переживання болю [1]. Із розвитком медичних наук біль почали розуміти не лише як фізіологічне, але й як психологічне явище. Такий підхід відображає усвідомлення того, що больове відчуття формується внаслідок взаємодії соматичних, нейрофізіологічних і психоемоційних процесів. Біль став розглядатися не просто як сигнал пошкодження тканин, а як комплексне переживання, в якому переплітаються емоційні, когнітивні реакції та соціальний контекст [2].

Відповідно до визначення International Association for the Study of Pain (IASP), 2020 рік, біль є неприємним сенсорним та емоційним відчуттям, яке пов'язане з фактичним або потенційним пошкодженням тканин або схоже на таке відчуття [3]. Визначення болю, запропоноване IASP, фокусує

INTRODUCTION

The definition of pain in the medical field has evolved significantly over the past decades, reflecting not only advances in scientific knowledge about the neurophysiological mechanisms of pain, but also profound changes in views on the subjective experience of pain [1]. With the development of medical science, pain has come to be understood not only as a physiological phenomenon, but also as a psychological one. This approach reflects the realisation that the sensation of pain is formed as a result of the interaction of somatic, neurophysiological and psycho-emotional processes. Pain came to be seen not simply as a signal of tissue damage, but as a complex experience in which emotional and cognitive reactions and social context are intertwined [2].

According to the IASP definition, 2020, pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or similar to such a sensation [3]. The definition of pain

увагу на важливих характеристиках даного явища, а саме сенсорній та емоційній складовій. Це означає, що біль не обмежується фізіологічною реакцією на ушкодження, а формується як складне психофізіологічне переживання та явище. Еволюція визначення болю від біомедичного до біопсихосоціального підходу відображає усвідомлення того, що біль є не лише наслідком можливого пошкодження тканин, а й результатом складної взаємодії біологічних, психологічних і соціальних процесів, що особливо виражено проявляється в осіб з хронічним болем [4].

За останні роки нейрофізіологічні дослідження виявили кілька ключових психологічних факторів, що впливають на чутливість до болю, підкреслюючи багатокомпонентну взаємодію між психологічним станом і сприйняттям болю. До цих факторів належать настрій, увага, очікування, емоції та когнітивні процеси, які можуть значно модулювати відчуття болю [5, 6]. Окрім загальних емоційних проявів, таких як депресія та тривога, існують специфічні для болю психосоціальні процеси, що суттєво впливають на перебіг хронічного болю, результати лікування та рівень функціонального відновлення. До таких процесів належать кінезіофобія, катастрофізація болю, низька самоефективність та поведінка уникнення, які можуть підтримувати хронічний больовий синдром навіть після усунення первинного фізіологічного чинника [7].

IASP 2024 рік присвятила вивченню відомостей про статеві та гендерні відмінності у сприйнятті та модуляції болю, а також ефективним стратегіям подолання болю. Відомо, що хронічний біль загалом частіше зустрічаються у жінок, ніж у чоловіків, протягом усього життя. Існує багато рівнів, на яких біологічна стать і психосоціальні аспекти гендеру можуть впливати на сприйняття та переживання болю, починаючи від відмінностей у молекулярних механізмах і дії статевих гормонів до різниць у функціонуванні мозкових структур, залучених у ноцицепцію та у когнітивні стратегії подолання болю [8].

Статеві стероїдні гормони сприяють розвитку, диференціації та організації больових шляхів по різному (залежно від статі), що зумовлює відмінності між дорослими чоловіками та жінками в обробці ноцицептивної інформації. Естроген і тестостерон відіграють значну роль у модуляції чутливості до болю, причому естроген потенційно посилює сприйняття болю у жінок. Таким чином, гормональні коливання, статеве дозрівання, репродуктивна функція та менструальний цикл впливають на поріг сприйняття болю, саме тому жінки мають нижчий поріг і менш толерантні до шкідливих подразників [9].

Відмічаються різні реакції на біль у центральній нервовій системі залежно від статі. Огляд досліджень мозку при різних хронічних больових станах, проведений Gupta et al. (2017), показав, що жінки частіше демонструють виражені зміни у первинних сенсомоторних ділянках, тоді як у чоловіків ці зміни є менш помітними [10]. Popescu et al. (2010) повідомили про статеві відмінності у низхідному контролі болю на рівні спинного мозку, чоловіки виявляють більшу інгібіцію больових сигналів порівняно з жінками [11]. Що стосується мозку, то між чоловічим і жіночим мозком існують структурні відмінності різних компонентів кори

proposed by the International Association for the Study of Pain (IASP) focuses on the important characteristics of this phenomenon, namely its sensory and emotional components. This means that pain is not limited to a physiological response to injury, but is formed as a complex psychophysiological experience and phenomenon. The evolution of the definition of pain from a biomedical to a biopsychosocial approach reflects the realisation that pain is not only the result of possible tissue damage, but also the result of a complex interaction of biological, psychological and social processes, which is particularly evident in people with chronic pain [4].

In recent years, neurophysiological studies have identified several key psychological factors that influence pain sensitivity, highlighting the multi-component interaction between psychological state and pain perception. These factors include mood, attention, expectations, emotions, and cognitive processes, which can significantly modulate pain perception [5, 6]. In addition to general emotional manifestations such as depression and anxiety, there are pain-specific psychosocial processes that significantly influence the course of chronic pain, treatment outcomes, and the level of functional recovery. These processes include kinesiophobia, pain catastrophising, low self-efficacy, and avoidance behaviour, which can maintain chronic pain syndrome even after the primary physiological factor has been eliminated [7].

The IASP has dedicated 2024 to studying information about sex and gender differences in pain perception and modulation, as well as effective strategies for overcoming pain. It is known that chronic pain in general is more common in women than in men throughout their lives. There are many levels at which biological sex and psychosocial aspects of gender can influence the perception and experience of pain, ranging from differences in molecular mechanisms and the action of sex hormones to differences in the functioning of brain structures involved in nociception and cognitive pain management strategies [8].

Sex steroid hormones contribute to the development, differentiation, and organisation of pain pathways in different ways (depending on gender), which causes differences between adult men and women in the processing of nociceptive information. Oestrogen and testosterone play a significant role in modulating pain sensitivity, with oestrogen potentially enhancing pain perception in women. Thus, hormonal fluctuations, puberty, reproductive function, and the menstrual cycle affect pain threshold and perception, which is why women have a lower threshold and are less tolerant of harmful stimuli [9]. There are different reactions to pain in the central nervous system depending on gender. A review of brain studies in various chronic pain conditions conducted by Gupta et al. (2017) showed that women more often demonstrate pronounced changes in primary sensorimotor areas, while in men these changes are less noticeable [10]. Popescu et al. (2010) reported gender differences in descending pain control at the spinal cord level, with men showing greater inhibition of pain signals compared to women [11]. As for the brain, there are structural differences between male and female brains

головного мозку [12]. Щільність нейронів у чоловічому мозку більша, але товщина кори однакова. Незважаючи на це, у жіночому мозку відбувається більше нейронних процесів, ніж у чоловічому, що покращує здатність виконувати кілька завдань одночасно [13]. Дослідження демонструють, що у жінок на больові стимули спостерігалася більша активація протилежної лобової кори, протилежної острівкової ділянки та таламуса, що свідчить про диморфізм у реакції на біль. На жаль, лише в небагатьох дослідженнях безпосередньо вивчалася, чи пов'язана гендерна ідентичність із поведінковими реакціями, що стосуються болю, зокрема з вираженням та комунікацією больових відчуттів [14].

Відомо, що жінки частіше звертаються по допомогу та використовують соціальну підтримку для полегшення болю, тоді як чоловіки неохоче звертаються по допомогу [15]. Було виявлено, що рівень чутливості жінок до болю знижується після вербальних комунікацій про біль і підвищується, коли їм рекомендують самостійно впоратися з болем [16]. Емоційна обробка болю відрізняється у представників різних статей: у чоловіків спостерігається більша активація правої півкулі, що пов'язано з аспектами уваги та негативними емоціями, а це потенційно може призводити до різних емоційних реакцій на біль [17]. Жінки часто виявляють сильнішу емоційну реакцію на хронічний біль, включаючи тривогу, страх і депресію, порівняно з чоловіками [18]. Всі вищезазначені дані підкреслюють складний, багатокomпонентний характер механізмів, що зумовлюють статеві відмінності у сприйнятті та модуляції болю. Дослідження статевих відмінностей у сприйнятті болю має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє краще розуміти механізми хронізації та оптимізувати підходи до лікування.

Таким чином, попри прогрес у розкритті біологічних основ цих відмінностей, досі відсутня соціально-психологічна модель, що пояснювала, як психоемоційні чинники, такі як стрес, тривога, депресія, кінезіофобія, впливають на інтенсивність болю, якість життя та ступінь інвалідизації у представників різних статей, що зумовлює актуальність даного дослідження.

Мета роботи – оцінити вплив психоемоційних факторів (рівня стресу, тривоги, депресії та кінезіофобії) на інтенсивність болю, рівень інвалідизації та якість життя пацієнтів із неспецифічним хронічним болем у нижній ділянці спини з урахуванням статевих відмінностей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети на базі відділення реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України проведено обстеження та анкетування осіб з неспецифічним хронічним болем у нижній ділянці спини (хБНДС). Досліджувані пройшли обстеження згідно з розробленим алгоритмом, який дозволяє оцінити пацієнтів з позиції біопсихосоціальної моделі, виявити червоні та жовті прапорці, супутні соматичні та психічні захворювання [19].

Критерії включення наявність неспецифічного хБНДС, вік 18–60 років. Віковий діапазон було обрано

in various components of the cerebral cortex [12]. The density of neurons in the male brain is higher, but the thickness of the cortex is the same. Despite this, there are more neural processes in the female brain than in the male brain, which improves the ability to perform multiple tasks simultaneously [13]. Studies show that in women, pain stimuli were associated with greater activation of the opposite frontal cortex, opposite insular region, and thalamus, indicating dimorphism in the response to pain. Unfortunately, only a few studies have directly investigated whether gender identity is associated with behavioural responses to pain, in particular with the expression and communication of pain sensations [14].

It is known that women are more likely to seek help and use social support to alleviate pain, while men are reluctant to seek help [15]. It has been found that women's sensitivity to pain decreases after verbal communication about pain and increases when they are advised to cope with pain on their own [16]. Emotional processing of pain differs between the sexes: men show greater activation of the right hemisphere, which is associated with aspects of attention and negative emotions, potentially leading to different emotional responses to pain [17]. Women often show a stronger emotional response to chronic pain, including anxiety, fear, and depression, compared to men [18]. All of the above data highlight the complex, multi-component nature of the mechanisms that cause gender differences in pain perception and modulation. Research into gender differences in pain perception is of significant clinical importance, as it allows for a better understanding of the mechanisms of chronicity and optimisation of treatment approaches.

Thus, despite progress in uncovering the biological basis of these differences, there is still no socio-psychological model that explains how psycho-emotional factors such as stress, anxiety, depression, and kinesiophobia affect pain intensity, quality of life, and degree of disability in representatives of different genders, which determines the relevance of this study.

Objective – to assess the impact of psycho-emotional factors (levels of stress, anxiety, depression and kinesiophobia) on pain intensity, disability and quality of life in patients with non-specific chronic low back pain, taking into account gender differences.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

To achieve the set goal, a survey of people with non-specific chronic non-articular pain syndrome was conducted at the rehabilitation department of the University Clinic of the Bogomolets National Medical University. The subjects underwent examination according to a developed algorithm that allows assessing patients from the perspective of a biopsychosocial model, identifying red and yellow flags, and associated somatic and mental illnesses [19].

The inclusion criteria were the presence of non-specific chronic lower back pain (CLBP) and age 18–60 years. The age range was chosen to ensure clinical homogeneity

з метою забезпечення клінічної однорідності вибірки та мінімізації впливу віковозалежних дегенеративних змін і супутньої коморбідної патології на результати дослідження. Критерії виключення – специфічні ознаки болю.

Всім респондентам проведена оцінка соціодемографічних, клінічних, психоемоційних показників. Для оцінки інтенсивності болю було застосовано візуально аналогову шкалу (ВАЗ, Visual Analogue Scale), показник 0 вказував на відсутність болю, 10 найвища інтенсивність болю [20]. Для оцінки тривоги та депресії застосовували шкалу Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), яка складається з двох субшкал для визначення тривожних і депресивних симптомів. Для інтерпретації результатів використовували такі порогові значення: 0–7 балів – норма (відсутність клінічно значущих симптомів); 8–10 балів – субклінічно виражені симптоми, що свідчать про можливу наявність емоційних порушень; ≥ 11 балів – клінічно виражені симптоми тривоги або депресії [21]. Рівень стресу оцінювали за шкалою сприйняття стресу Perceived Stress Scale-10 (PSS-10), де 27–40 балів вказує на високий рівень стресу та нижчу адаптивність [22]. Для оцінки ступеня кінезіофобії було застосовано Tampa Scale of Kinesiophobia-11 (TSK-11), скорочена версія шкали, де високі бали ≥ 33 вказують на виражений страх руху та специфічну поведінку [23]. Для оцінювання якості життя учасників застосовували опитувальник SF-36. Інструмент містить 36 пунктів, об'єднаних у вісім доменів, які відображають різні аспекти фізичного, соціального та психоемоційного функціонування. Основними доменами SF-36 є:

- фізичне функціонування, здатність виконувати базові та помірні фізичні навантаження (ходьба, підйом по сходах тощо);
- рольове фізичне функціонування, обмеження у виконанні повсякденних або професійних обов'язків, зумовлені фізичним станом;
- біль, інтенсивність больових відчуттів та їх вплив на активність;
- загальне здоров'я, суб'єктивна глобальна оцінка рівня здоров'я;
- життєва енергія, показники втоми та енергійності;
- соціальне функціонування, вплив фізичних або емоційних проблем на соціальні контакти та участь у соціальній діяльності;
- рольове емоційне функціонування, обмеження у діяльності, спричинені емоційними труднощами;
- психічне здоров'я, оцінка рівня тривожності, депресивності та загального психологічного благополуччя.

Перші чотири домени відображають фізичний компонент якості життя, тоді як інші чотири характеризують психічний компонент. Усі показники перетворюють у шкалу від 0 до 100 балів, де вищі значення свідчать про кращий рівень здоров'я та функціонування [24]. Порушення функціонування визначали за допомогою Oswestry Disability Index (ODI), який оцінює вплив болю у нижній ділянці спини на щоденну активність. Рівень інвалідизації класифікували як: мінімальний (0–20%), помірний (21–40%), виражений (41–60%), тяжкий (61–80%) та інвалідність (81–100%) [25].

of the sample and to minimise the impact of age-related degenerative changes and associated comorbidities on the study results. Exclusion criteria were specific signs of pain.

All respondents were assessed for socio-demographic, clinical, and psycho-emotional indicators. To assess pain intensity, a visual analogue scale (VAS) was used, with 0 indicating no pain and 10 indicating the highest pain intensity [20]. To assess anxiety and depression, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) scale was used, which consists of two subscales for determining anxiety and depressive symptoms. The following threshold values were used to interpret the results: 0–7 points – normal (no clinically significant symptoms); 8–10 points – subclinically expressed symptoms indicating the possible presence of emotional disorders; ≥ 11 points – clinically significant symptoms of anxiety or depression [21]. Stress levels were assessed using the Perceived Stress Scale-10 (PSS-10) stress perception scale, where 27–40 points indicate high stress levels and lower adaptability [22]. To assess the degree of kinesiophobia, the Tampa Scale of Kinesiophobia-11 (TSK-11), a shortened version of the scale, was used, where high scores ≥ 33 indicate a pronounced fear of movement and unique behaviour [23]. The Short Form-36 Health Survey (SF-36) questionnaire was used to assess the quality of life of the participants. The tool contains 36 items grouped into eight domains that reflect various aspects of physical, social, and psycho-emotional functioning. The main domains of the SF-36 are:

- physical functioning (PF), the ability to perform basic and moderate physical activities (walking, climbing stairs, etc.);
- role physical functioning (RF), limitations in performing daily or professional duties due to physical condition;
- pain (BP), intensity of pain sensations and their impact on activity;
- general health (GH), subjective global assessment of health status;
- vital energy (VT), indicators of fatigue and energy;
- social functioning (SF), impact of physical or emotional problems on social contacts and participation in social activities;
- role-related emotional functioning (RE), limitations in activities caused by emotional difficulties;
- mental health (MH), assessment of anxiety, depression and overall psychological well-being.

The first four domains reflect the physical component of quality of life (PCS), while the other four characterise the mental component (MCS). All indicators are converted to a scale of 0 to 100 points, where higher values indicate better health and functioning [24]. Functional impairment was determined using the Oswestry Disability Index (ODI), which assesses the impact of lower back pain on daily activities. The level of disability was classified as: minimal (0–20%), moderate (21–40%), severe (41–60%), profound (61–80%) and disability (81–100%) [25].

Статистичні методи

Для оцінки нормальності розподілу було використано тест Шапіро–Уїлка. Описова статистика була представлена середнім значенням (μ) та стандартним відхиленням (σ) (при нормальному розподілі), медіаною та похибкою медіани (при розподілі, що відрізняється від нормального), 95% довірчий інтервал (ДІ) для якісних змінних був розрахований за методом кутового перетворення Фішера. Для визначення зв'язку між психоемоційними показниками та клінічними результатами (інтенсивність болю, рівень інвалідизації, шкали якості життя) обчислювали Odds Ratio (OR) з 95% довірчими інтервалами, що дозволяє оцінити силу та напрямок впливу кожного фактора на ймовірність розвитку відповідного стану. За статистично значуще вважалось значення $p < 0,05$. Додатково здійснювали контроль множинних перевірок методом контролю хибнопозитивних результатів (false discovery rate, FDR) за методом Бенджаміні–Хохберга. Корекцію проводили у межах попередньо визначених логічно поєднаних гіпотез/порівнянь (по 4 статистичні перевірки): асоціації психоемоційних показників із сильним болем (VAS ≥ 7), з вираженою інвалідизацією (ODI $\geq 41\%$), а також порівняння фізичного та психічного компонентів здоров'я за SF-36 залежно від рівня психоемоційних показників – окремо для жінок і чоловіків. Розраховували FDR-скориговані q-значення; статистично значущими після корекції вважали результати при $q < 0,05$.

Statistical methods

The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of the distribution. Descriptive statistics were presented as the mean (μ) and standard deviation (σ) (for normal distribution), median and median error (for non-normal distribution), 95% confidence interval (CI) for qualitative variables was calculated using Fisher's angular transformation method. To determine the relationship between psychoemotional indicators and clinical outcomes (pain intensity, disability level, quality of life scales), the odds ratio (OR) with 95% confidence intervals was calculated, which allows assessing the strength and direction of each factor's influence on the probability of developing the corresponding condition. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

In addition, multiple comparisons were controlled using the false discovery rate (FDR) approach according to the Benjamini–Hochberg procedure. The correction was applied within predefined, logically grouped families of hypotheses/comparisons (four statistical tests per family), including associations of psychoemotional indicators with severe pain (VAS ≥ 7), with pronounced disability (ODI $\geq 41\%$), as well as comparisons of the physical and mental health components of the SF-36 according to the level of psychoemotional indicators, analyzed separately for women and men. FDR-adjusted q-values were calculated, and results with $q < 0.05$ were considered statistically significant after correction.

РЕЗУЛЬТАТИ

До дослідження було включено 223 досліджуваних з неспецифічним хБНДС працездатного віку 18–60 років, серед них 138 жінок (62%) середній вік $35,9 \pm 12,9$ та 85 чоловіків (38%) середній вік $36,0 \pm 11,7$. Середній показник індексу маси тіла (ІМТ) жінок склав $24,6 \pm 5,0$ кг/м² (ДІ 95%: 23,7–25,4), що відповідає нормальному значенню, серед чоловіків даний показник склав $26,3 \pm 4,0$ кг/м² (ДІ 95%: 25,5–27,2), що відповідає надмірній масі тіла, різниця між статями була статистично значимою ($p < 0,001$). Вищу освіту мали 84% жінок та 85,2% чоловіків, середній рівень доходу спостерігався у 72% жінок та 70,4% чоловіків, у стосунках перебували 72% жінок та 66,7% чоловіків, підтримку близьких людей відчували 80% жінок та 92,6% чоловіків, проте різниця між групами не була статистично значимою ($p > 0,05$).

Досліджувані жінки у 17% випадків мали звичку куріння, 61,6% не мали належного рівня фізичної активності, 57% мали супутні захворювання. Серед чоловіків звичку куріння мали 24,1% досліджуваних, недостатній рівень фізичної активності спостерігався у 52,9% респондентів, 56,3% мали супутні захворювання.

Серед жінок середній показник інтенсивності болю за ВАШ склав $4,8 \pm 1,6$ (95% ДІ: 4,5–5,1), у 12,3% спостерігався сильний, у 69,6% помірний, у 18,8% низький біль, загальна тривалість болю склала $38,3 \pm 69,3$ (95% ДІ: 26,6–49,9) місяців. Серед чоловіків середній показник інтенсивності болю за ВАШ склав $5,0 \pm 2,1$ (95% ДІ: 4,6–5,4), у 17,6% спостерігався сильний, у 63,5% помірний, у 18,1% низький біль, загальна тривалість болю склала $43 \pm 76,3$ (95% ДІ 26,6–59,5) місяців, різниця між статями не була статистично значимою ($p > 0,05$).

RESULTS

The study included 223 subjects with non-specific CLBP of working age (18–60 years), including 138 women (62%) with an average age of 35.9 ± 12.9 and 85 men (38%) with an average age of 36.0 ± 11.7 . The average BMI for women was 24.6 ± 5.0 kg/m² (95% CI: 23.7–25.4), which corresponds to the normal value, while among men, this indicator was 26.3 ± 4.0 kg/m² (95% CI: 25.5–27.2), which corresponds to overweight; the difference between the sexes was statistically significant ($p < 0.001$). Higher education was attained by 84% of women and 85.2% of men, an average income level was observed in 72% of women and 70.4% of men, 72% of women and 66.7% of men were in relationships, 80% of women and 92.6% of men felt support from loved ones, but the difference between the groups was not statistically significant ($p > 0.05$). In 17% of cases, the women studied had a smoking habit, 61.6% did not have an adequate level of physical activity, and 57% had concomitant diseases. Among men, 24.1% of those studied had a smoking habit, 52.9% of respondents had insufficient physical activity, and 56.3% had concomitant diseases.

Among women, the average pain intensity score on the VAS was 4.8 ± 1.6 (95% CI: 4.5–5.1), 12.3% experienced severe pain, 69.6% experienced moderate pain, and 18.8% experienced mild pain, with a total pain duration of 38.3 ± 69.3 (95% CI: 26.6–49.9) months. Among men, the average pain intensity score on the VAS was 5.0 ± 2.1 (95% CI: 4.6–5.4), 17.6% experienced severe pain, 63.5% moderate pain, and 18.1% mild pain, with a total duration of pain of 43 ± 76.3 (95% CI 26.6–59.5) months; the difference between the sexes was not statistically significant ($p > 0.05$).

Аналіз порівняння шкал якості життя SF-36 між чоловіками та жінками з хБНДС виявив низку цікавих достовірних відмінностей, які представлені на рис. 1.

An analysis comparing the SF-36 quality of life scales between men and women with cLBP revealed a number of interesting and significant differences, which are presented in Figure 1.

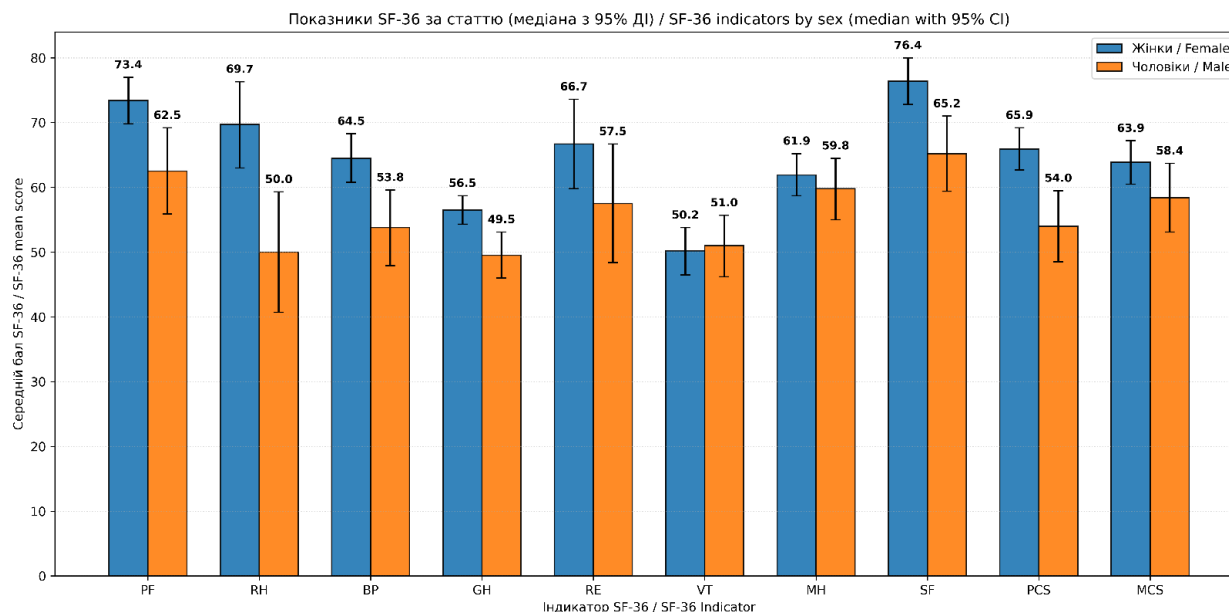


Рис. 1. Показники якості життя за SF-36 у жінок та чоловіків (медіана $\pm$ 95% ДІ)
Fig 1. SF-36 domain scores in females and males (median $\pm$ 95% CI)

Найбільш виражені статеві відмінності спостерігалися у доменах, що характеризують фізичні аспекти здоров'я. Зокрема, рольове фізичне функціонування (RP) у жінок було на 39,4% вищим, ніж у чоловіків, що вказує на менший вплив фізичних обмежень на повсякденну діяльність та вищу здатність жінок порівняно з чоловіками підтримувати звичний рівень активності попри наявність больового синдрому ($p < 0,001$). Показник фізичного функціонування (PF) у жінок перевищував чоловічий на 17,4%, що свідчить про менший ступінь фізичних обмежень, вищий рівень повсякденної активності та кращу збереженість мобільності у жінок з хБНДС порівняно з чоловіками ($p = 0,031$). Якість життя за шкалою болю була кращою у жінок на 19,9% порівняно з чоловіками, що вказує на менший вплив больового синдрому на їхню повсякденну активність та вищий рівень збережених функціональних можливостей ($p = 0,005$). Помірні переваги жінок спостерігалися також у загальному стані здоров'я (GH), який був на 14,1% вищим, що відображає кращу суб'єктивну оцінку власного здоров'я та меншу вираженість загальних соматичних обмежень порівняно з чоловіками ($p = 0,002$). Вищезазначені шкали формують фізичний компонент здоров'я, який був статистично достовірно кращим у жінок порівняно з чоловіками на 22,0% ($p < 0,001$). Показник рольового емоційного функціонування у жінок був на 16,0% вищим порівняно з чоловіками, що вказує на менший вплив емоційних труднощів на виконання повсякденних та професійних обов'язків і кращу емоційну адаптивність жінок, але різниця не була статистично значимою ($p = 0,118$). За шкалами життєвої енергії (VT) та психічного здоров'я (MH) статеві відмінності були мінімальними, що вказує на загалом подібний рівень психоемоційного благополуччя

The most pronounced gender differences were observed in domains characterising physical aspects of health. In particular, role physical functioning (RP) in women was 39.4% higher than in men, indicating a lesser impact of physical limitations on daily activities and a greater ability of women compared to men to maintain their usual level of activity despite the presence of pain syndrome ($p < 0.001$). The physical functioning (PF) index in women exceeded that of men by 17.4%, indicating a lower degree of physical limitations, a higher level of daily activity, and better mobility preservation in women with cLBP compared to men ($p = 0.031$). Quality of life on the pain scale was 19.9% better in women than in men, indicating a lesser impact of pain syndrome on their daily activity and a higher level of preserved functional capacity ($p = 0.005$). Moderate advantages for women were also observed in general health (GH), which was 14.1% higher, reflecting a better subjective assessment of their own health and less severe general somatic limitations compared to men ($p = 0.002$). The above scales form the physical component of health, which was statistically significantly better in women than in men by 22.0% ($p < 0.001$). The indicator of role-related emotional functioning in women was 16.0% higher than in men, indicating a lesser impact of emotional difficulties on the performance of daily and professional duties and better emotional adaptability in women, but the difference was not statistically significant ($p = 0.118$). On the scales of vital energy (VT) and mental health (MH), gender differences were minimal, indicating a generally similar level of psycho-emotional well-being and subjective feelings of energy in men and women; the data were statistically insignificant ($p = 0.784$, $p = 0.385$). On the social functioning (SF) scale, women had significantly higher

та суб'єктивного відчуття енергійності у чоловіків і жінок, дані були статистично незначущими ($p = 0,784$, $p = 0,385$). За шкалою соціального функціонування (SF) жінки достовірно мали на 17,1% ($p = 0,002$) вищі показники порівняно з чоловіками, що засвідчує кращу здатність жінок до соціальної активності та участі і загалом вищу соціальну інтегрованість. Подібні відмінності вказують на менший негативний вплив болю на повсякденну активність та кращу соціальну включеність жінок. Вищезазначені шкали формують психічний компонент здоров'я (MCS), у жінок він був на 9,4% вищим порівняно з чоловіками, однак різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,161$). Для виявлення впливу психоемоційних факторів на якість життя жінок та чоловіків нами був проведений аналіз, результати якого представлені в табл 1.

scores 17.1% ($p = 0.002$) than men, indicating women's greater capacity for social activity and participation and, in general, greater social integration. Such differences indicate a lesser negative impact of pain on daily activity and better social inclusion of women. The above scales form the mental component of health (MCS), which was 9.4% higher in women than in men, but the difference was not statistically significant ($p = 0.161$). To identify the impact of psycho-emotional factors on the quality of life of women and men, we conducted an analysis, the results of which are presented in Table 1.

Таблиця 1. Порівняння показників фізичного та психічного компонентів здоров'я SF-36 залежно від рівня психоемоційних показників серед чоловіків та жінок
Table 1. Comparison of Physical and Mental Health Components (SF-36) depending on the level of psychoemotional indicators among men and women

Шкала (фактор) / Scales	Поріг (балів) / Threshold values	Показник SF-36 / SF-36 Indicator	Стать / Sex	Медіана $\pm$ SE _m / Median $\pm$ SE _m	95% ДІ / 95% CI	p
PSS-10	≥ 27	Компонент фізичного здоров'я SF-36 / SF-36 Physical Health Component	Жінки / Female	59,1 $\pm$ 5,5	43-71	0,054
	0-26			70,6 $\pm$ 2,2	67-74	
HADS-A	≥ 11			60,3 $\pm$ 5,8	43-72	0,138
	0-10			70,3 $\pm$ 2,2	66-74	
HADS-D	≥ 11			60 $\pm$ 5,9	43-72	0,190
	0-10			70 $\pm$ 2,2	66-73	
TSK-11	≥ 33			60 $\pm$ 7,3	43-74	0,338
	0-32			70 $\pm$ 2,1	66-73	
PSS-10	≥ 27		Чоловіки / Male	24,4 $\pm$ 11,2	4-59	0,014*
	0-26			60 $\pm$ 3,5	54-68	
HADS-A	≥ 11			26 $\pm$ 9,4	20-59	0,007*
	0-10			60,3 $\pm$ 3,5	54-69	
HADS-D	≥ 11			21,9 $\pm$ 21,3	1-59	0,099
	0-10			57,5 $\pm$ 3,4	49-67	
TSK-11	≥ 33			21,9 $\pm$ 12,6	1-72	0,018*
	0-32			59,4 $\pm$ 3,4	51-68	
PSS-10	≥ 27	Компонент психічного здоров'я SF-36 / SF-36 Mental Health Component	Жінки / Female	39,5 $\pm$ 5,4	31-59	<0,001*
	0-26			69,5 $\pm$ 2,1	63-72	
HADS-A	≥ 11			39,5 $\pm$ 6,2	30-62	<0,001*
	0-10			69 $\pm$ 2,1	63-72	
HADS-D	≥ 11			60,5 $\pm$ 9,1	30-63	0,110
	0-10			67,5 $\pm$ 2,2	61-71	
TSK-11	≥ 33			53,5 $\pm$ 6,1	31-62	0,023*
	0-32			68,5 $\pm$ 2,2	62-72	
PSS-10	≥ 27		Чоловіки / Male	24 $\pm$ 6,5	9-36	<0,001*
	0-26			68 $\pm$ 3,2	57-72	
HADS-A	≥ 11			24,5 $\pm$ 7	9-36	<0,001*
	0-10			68 $\pm$ 3,2	57-75	
HADS-D	≥ 11			20 $\pm$ 6,6	14-32	0,014*
	0-10			64 $\pm$ 3,3	53-72	
TSK-11	≥ 33			20 $\pm$ 11,6	5-69	0,003*
	0-32			66 $\pm$ 3,3	53-72	

Примітки / Notes:

1. Порівняння груп проводилося за допомогою W-тесту Вілкоксона (двосторонній критичний регіон);
2. SE_m – стандартна похибка медіани;
3. 95% ДІ – довірчий інтервал;
4. «*» – статистично значущі відмінності ($p < 0,05$).
1. Group comparison was performed using the Wilcoxon W-test (two-tailed critical region);
2. SE_m – standard error of the median;
3. 95% CI – confidence interval;
4. «*» – statistically significant differences ($p < 0,05$).

Виявлено, що серед жінок із хБНДС, підвищені психоемоційні показники не мали достовірного впливу на фізичний компонент здоров'я SF-36. Хоча високий рівень стресу ($PSS-10 \geq 27$) супроводжувався певним зниженням показника фізичного здоров'я ($59,1 \pm 5,5$ проти $70,6 \pm 2,2$; $p = 0,054$), ця різниця не досягла статистичної значущості. Клінічно значуща тривога та депресія ($HADS \geq 11$), високий рівень кінезіофобії ($TSK-11 \geq 33$) також не асоціювалися зі статистично значущим зниженням фізичного компонента здоров'я ($p > 0,05$). Отже, фізичний компонент здоров'я жінок загалом зберігав відносну стабільність, незалежно від ступеня психоемоційного напруження. На відміну від жінок, у чоловіків виявлено виражене зниження фізичного компонента здоров'я за наявності емоційних порушень. Високий рівень стресу асоціювався зі значним погіршенням фізичного компонента здоров'я SF-36 ($24,4 \pm 11,2$ проти $60,0 \pm 3,5$; $p = 0,014$). Клінічно виражена тривога ($HADS-A \geq 11$) також супроводжувалася істотним зниженням фізичного здоров'я ($26,0 \pm 9,4$ проти $60,3 \pm 3,5$; $p = 0,007$). Високий рівень кінезіофобії негативно впливає на фізичне здоров'я ($21,9 \pm 12,6$ проти $59,4 \pm 3,4$; $p = 0,018$). Депресивні симптоми демонстрували лише тенденцію до асоціації зі зниженням фізичного здоров'я у чоловіків ($p = 0,099$). Загалом у чоловіків психоемоційні фактори спричиняли більш виражене погіршення фізичного функціонування, ніж у жінок. Психічний компонент здоров'я SF-36 жінок з хБНДС виявився чутливим до стресу, тривоги та кінезіофобії. При високому рівні стресу ($PSS-10 \geq 27$) показник психічного здоров'я SF-36 був значно нижчим ($39,5 \pm 5,4$ проти $69,5 \pm 2,1$; $p < 0,001$). Клінічно значуща тривога також супроводжувалася суттєвим погіршенням психологічного благополуччя ($39,5 \pm 6,2$ проти $69,0 \pm 2,1$; $p < 0,001$). Високий рівень кінезіофобії ($TSK-11 \geq 33$) негативно впливав на психічне здоров'я жінок ($53,5 \pm 6,1$ проти $68,5 \pm 2,2$; $p = 0,023$). Депресивні симптоми демонстрували лише тенденцію до зниження психічного здоров'я ($p = 0,110$). Таким чином, психічне здоров'я SF-36 жінок більшою мірою залежало від психоемоційного стану, ніж фізичного компонента здоров'я SF-36. У чоловіків з хБНДС підвищені психоемоційні показники також супроводжувалися вираженим зниженням психічного компонента здоров'я SF-36. Високий рівень стресу ($PSS-10 \geq 27$) асоціювався зі значним зниженням психічного здоров'я ($24,0 \pm 6,5$ проти $68,0 \pm 3,2$; $p < 0,001$). Клінічно значуща тривога та депресія також були пов'язані зі значним погіршенням психологічного благополуччя ($p < 0,001$ та $p = 0,014$ відповідно). Показник психічного здоров'я SF-36 був нижчим у чоловіків з високим рівнем кінезіофобії ($20,0 \pm 11,6$ проти $66,0 \pm 3,3$; $p = 0,003$).

Аналіз результатів оцінки сили зв'язку між психоемоційними факторами та інвалідизацією та інтенсивністю болю залежно від статті виявив низку цікавих фактів, які представлені на рис 2 і 3.

Виявлено, що у жінок з хБНДС високий рівень стресу підвищував шанси розвитку сильного болю у 3,42 раза ($OR = 3,42$ 95% ДІ: $0,94-12,5$; $p = 0,060$), але даний тренд не мав статистичної значущості. У чоловіків з хБНДС високий рівень стресу також збільшував імовірність сильного болю ($OR = 2,67$), однак цей

It was found that among women with cLBP, elevated psychoemotional indicators did not have a significant effect on the physical component of health SF-36. Although high stress levels ($PSS-10 \geq 27$) were accompanied by a slight decrease in physical health (59.1 ± 5.5 vs. 70.6 ± 2.2 ; $p = 0.054$), this difference was not statistically significant. Clinically significant anxiety and depression ($HADS \geq 11$) and high levels of kinesiophobia ($TSK-11 \geq 33$) were also not associated with a statistically significant decrease in the physical component of health ($p > 0.05$). Thus, the physical component of women's health remained relatively stable, regardless of the degree of psychoemotional stress. Unlike women, men showed a marked decrease in the physical component of health in the presence of emotional disorders. High stress levels were associated with a significant deterioration in the physical component of health SF-36 (24.4 ± 11.2 vs. 60.0 ± 3.5 ; $p = 0.014$). Clinically significant anxiety ($HADS-A \geq 11$) was also accompanied by a significant decrease in physical health (26.0 ± 9.4 vs. 60.3 ± 3.5 ; $p = 0.007$). High levels of kinesiophobia negatively affect physical health (21.9 ± 12.6 vs. 59.4 ± 3.4 ; $p = 0.018$). Depressive symptoms showed only a tendency to be associated with a decrease in physical health in men ($p = 0.099$). Overall, psychoemotional factors caused a more pronounced deterioration in physical functioning in men than in women. The mental health component of SF-36 in women with cLBP was sensitive to stress, anxiety, and kinesiophobia. At high stress levels ($PSS-10 \geq 27$), the SF-36 mental health index was significantly lower (39.5 ± 5.4 vs. 69.5 ± 2.1 ; $p < 0.001$). Clinically significant anxiety was also accompanied by a significant deterioration in psychological well-being (39.5 ± 6.2 vs. 69.0 ± 2.1 ; $p < 0.001$). High levels of kinesiophobia ($TSK-11 \geq 33$) had a negative impact on women's mental health (53.5 ± 6.1 vs. 68.5 ± 2.2 ; $p = 0.023$). Depressive symptoms showed only a tendency toward a decline in mental health ($p = 0.110$). Thus, the mental health SF-36 of women depended more on their psychoemotional state than on the physical component of health SF-36. In men with cLBP, elevated psychoemotional indicators were also accompanied by a marked decline in the mental health component of SF-36. High stress levels ($PSS-10 \geq 27$) were associated with a significant decline in mental health (24.0 ± 6.5 vs. 68.0 ± 3.2 ; $p < 0.001$). Clinically significant anxiety and depression were also associated with a significant deterioration in psychological well-being ($p < 0.001$ and $p = 0.014$, respectively). The SF-36 mental health score was lower in men with high levels of kinesiophobia (20.0 ± 11.6 vs. 66.0 ± 3.3 ; $p = 0.003$).

Analysis of the results of assessing the strength of the relationship between psycho-emotional factors and disability and pain intensity depending on gender revealed a number of interesting facts, which are presented in Figures 2 and 3.

It was found that in women with cLBP, high stress levels increased the chances of developing severe pain by 3.42 times ($OR = 3.42$, 95% CI: $0.94-12.5$; $p = 0.060$), but this trend was not statistically significant. In men with cLBP, high stress levels also increased the likelihood of severe pain ($OR = 2.67$), but this association was not statistically significant ($p = 0.220$). Thus, high stress

Асоціація високих психоемоційних показників із сильним болем (VAS ≥ 7) / Association of high psychoemotional indicators with Severe Pain (VAS ≥ 7)

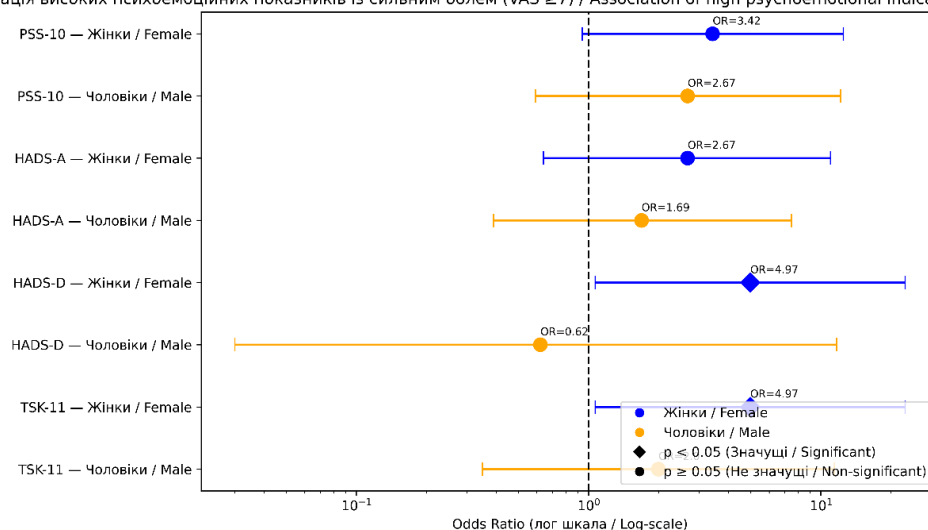


Рис. 2. Асоціація психоемоційних показників із сильним болем
Fig 2. Association of psychoemotional indicators with Severe Pain

зв'язок був статистично незначущим ($p = 0,220$). Таким чином, високий рівень стресу має тенденцію до збільшення ризику сильного болю, особливо у жінок.

Клінічно значущий рівень тривоги у жінок збільшував шанси сильного болю, у 2,67 раза (95% ДІ: 0,64–11,03; $p = 0,180$), у чоловіків вплив був слабкішим (OR = 1,69 95% ДІ: 0,39–7,47; $p = 0,290$). Тривога асоціюється з підвищенням ризику сильного болю більшою мірою даний тренд характерний для жінок, однак статистичної значущості нами не було виявлено. Серед жінок клінічно значущий рівень депресії був значущим предиктором сильного болю: OR = 4,97 (95% ДІ: 1,07–23,1; $p = 0,030$), що вказує на майже п'ятиразове збільшення шансів його розвитку, у чоловіків асоціація була слабкою й статистично недостовірною (OR = 0,62 95% ДІ: 0,03–11,7; $p = 0,600$). Виходячи з вищезазначених результатів депресивні прояви є значущим фактором ризику сильного болю виключно у жінок. У жінок високий

levels tend to increase the risk of severe pain, especially in women.

Clinically significant levels of anxiety in women increased the chances of severe pain by 2.67 times (95% CI: 0.64–11.03; $p = 0.180$), while in men the effect was weaker (OR = 1.69 95% CI: 0.39–7.47; $p = 0.290$). Anxiety is associated with an increased risk of severe pain, with this trend being more pronounced in women, although we did not find it to be statistically significant. Among women, clinically significant levels of depression were a significant predictor of severe pain: OR = 4.97 (95% CI: 1.07–23.1; $p = 0.030$), indicating an almost fivefold increase in the chances of its development; in men, the association was weak and statistically insignificant (OR = 0.62, 95% CI: 0.03–11.7; $p = 0.600$). Based on the above results, depressive symptoms are a significant risk factor for severe pain exclusively in women. In women, a high level of kinesophobia increased the odds of severe pain by 4.97 times (95% CI: 1.07–23.1; $p = 0.030$), which

Асоціація психоемоційних факторів з інвалідизацією (ODI $\geq 41\%$) / Association of high psychoemotional indicators with Severe Disability (ODI $\geq 41\%$)

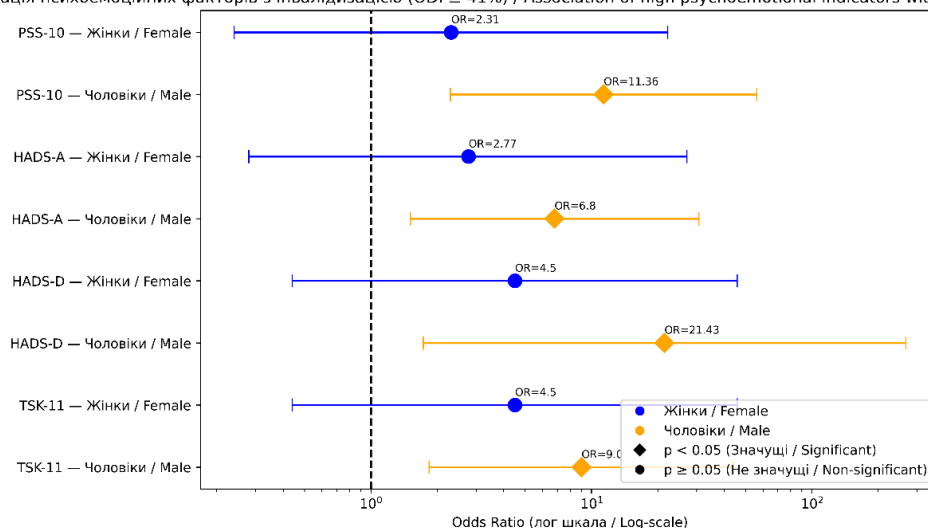


Рис. 3. Асоціація психоемоційних показників із інвалідизацією
Fig 3. Association of psychoemotional indicators with Disability

рівень кінезіофобії збільшував шанси сильного болю у 4,97 раза (95% ДІ: 1,07–23,1; $p = 0,030$), що є статистично значущим, у чоловіків аналогічна тенденція була менш вираженою (OR = 2,00 95% ДІ: 0,35–11,44; $p = 0,240$). Кінезіофобія є важливим фактором, що погіршує больові прояви серед жінок з хБНДС, але не серед чоловіків.

Виявлено, що низка психоемоційних факторів суттєво впливає на ймовірність формування вираженої інвалідизації серед пацієнтів із неспецифічним хБНДС, причому характер цих асоціацій значно відрізнявся між чоловіками та жінками. Високий рівень стресу не був пов'язаний зі значущим збільшенням шансів вираженої інвалідизації (OR = 2,31 95% ДІ: 0,24–22,2; $p = 0,420$) у жінок. У чоловіків високий рівень стресу істотно збільшував ризик вираженої інвалідизації у 11,36 раза (95% ДІ: 2,30–56,2; $p = 0,002$), що є найбільш значним виявленим ефектом серед усіх психоемоційних факторів. Таким чином, високий рівень стресу у чоловіків є потужним предиктором зростання інвалідизації, тоді як у жінок цей зв'язок не простежується. У жінок клінічно значуща тривога не була достовірно асоційована з вищим рівнем інвалідизації (OR = 2,77 95% ДІ: 0,28–27,1; $p = 0,370$). Натомість у чоловіків тривога підвищувала шанси вираженої інвалідизації у 6,80 раза (95% ДІ: 1,51–30,7; $p = 0,007$). Клінічно значуща тривога є значущим фактором ризику інвалідизації для чоловіків, але не для жінок. Клінічно значуща депресія не була достовірно пов'язана із зростанням інвалідизації (OR = 4,50 95% ДІ: 0,44–45,8; $p = 0,260$), у жінок, хоча і спостерігалась тенденція до підвищення ризику. У чоловіків депресія виявилася сильним та статистично значущим предиктором: OR = 21,43 (95% ДІ: 1,73–266,7; $p = 0,011$). Депресія суттєво збільшує ризик значного функціонального обмеження у чоловіків, тоді як у жінок ефект відносно слабший і статистично недостовірний. У жінок високий рівень кінезіофобії не продемонстрував статистично значущого зв'язку з інвалідизацією (OR = 4,50 95% ДІ: 0,44–45,8; $p = 0,260$). Натомість для чоловіків кінезіофобія була значущим фактором ризику інвалідизації (OR = 9,00 95% ДІ: 1,84–43,9; $p = 0,005$). Кінезіофобія є критичним предиктором інвалідизації серед чоловіків з хБНДС. Також необхідно звернути увагу на такі результати додаткового аналізу. Після застосування FDR-корекції за Бенджаміні–Хохбергом було встановлено, що найбільш стійкі статистично значущі асоціації спостерігалися у чоловіків. Зокрема, високий рівень стресу, клінічно значущі прояви тривоги та депресії, а також високий рівень кінезіофобії залишалися достовірно асоційованими з вираженою інвалідизацією ($ODI \geq 41\%$) після FDR-корекції ($q < 0,05$). Аналогічно, у чоловіків усі досліджувані психоемоційні фактори зберігали статистично значущий зв'язок зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36 після корекції на множинні порівняння. У жінок після FDR-корекції достовірно зберігалися асоціації високого рівня стресу, клінічно значущої тривоги та високої кінезіофобії зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36, тоді як зв'язок психоемоційних показників із фізичним компонентом здоров'я та з вираженою інвалідизацією залишався статистично незначущим. Водночас асоціації клінічно

і статистично значущі; у чоловіків, та сама тенденція була менш вираженою (OR = 2,00, 95% ДІ: 0,35–11,44; $p = 0,240$). Кінезіофобія є важливим фактором, що погіршує больові прояви серед жінок з хБНДС, але не серед чоловіків.

Виявлено, що низка психоемоційних факторів суттєво впливає на ймовірність формування вираженої інвалідизації серед пацієнтів із неспецифічним хБНДС, причому характер цих асоціацій значно відрізнявся між чоловіками та жінками. Високий рівень стресу не був пов'язаний зі значущим збільшенням шансів вираженої інвалідизації (OR = 2,31, 95% ДІ: 0,24–22,2; $p = 0,420$) у жінок. У чоловіків високий рівень стресу істотно збільшував ризик вираженої інвалідизації у 11,36 раза (95% ДІ: 2,30–56,2; $p = 0,002$), що є найбільш значним виявленим ефектом серед усіх психоемоційних факторів. Таким чином, високий рівень стресу у чоловіків є потужним предиктором зростання інвалідизації, тоді як у жінок цей зв'язок не простежується. У жінок клінічно значуща тривога не була достовірно асоційована з вищим рівнем інвалідизації (OR = 2,77, 95% ДІ: 0,28–27,1; $p = 0,370$). Натомість у чоловіків тривога підвищувала шанси вираженої інвалідизації у 6,80 разів (95% ДІ: 1,51–30,7; $p = 0,007$). Клінічно значуща тривога є значущим фактором ризику інвалідизації для чоловіків, але не для жінок. Клінічно значуща депресія не була достовірно пов'язана із зростанням інвалідизації (OR = 4,50, 95% ДІ: 0,44–45,8; $p = 0,260$), у жінок, хоча і спостерігалась тенденція до підвищення ризику. У чоловіків депресія виявилася сильним та статистично значущим предиктором: OR = 21,43 (95% ДІ: 1,73–266,7; $p = 0,011$). Депресія суттєво збільшує ризик значного функціонального обмеження у чоловіків, тоді як у жінок ефект відносно слабший і статистично недостовірний. У жінок високий рівень кінезіофобії не продемонстрував статистично значущого зв'язку з інвалідизацією (OR = 4,50, 95% ДІ: 0,44–45,8; $p = 0,260$). Натомість для чоловіків кінезіофобія була значущим фактором ризику інвалідизації (OR = 9,00, 95% ДІ: 1,84–43,9; $p = 0,005$). Кінезіофобія є критичним предиктором інвалідизації серед чоловіків з хБНДС. Також необхідно звернути увагу на такі результати додаткового аналізу. Після застосування FDR-корекції за Бенджаміні–Хохбергом було встановлено, що найбільш стійкі статистично значущі асоціації спостерігалися у чоловіків. Зокрема, високий рівень стресу, клінічно значущі прояви тривоги та депресії, а також високий рівень кінезіофобії залишалися достовірно асоційованими з вираженою інвалідизацією ($ODI \geq 41\%$) після FDR-корекції ($q < 0,05$). Аналогічно, у чоловіків усі досліджувані психоемоційні фактори зберігали статистично значущий зв'язок зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36 після корекції на множинні порівняння. У жінок після FDR-корекції достовірно зберігалися асоціації високого рівня стресу, клінічно значущої тривоги та високої кінезіофобії зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36, тоді як зв'язок психоемоційних показників із фізичним компонентом здоров'я та з вираженою інвалідизацією залишався статистично незначущим. Водночас асоціації клінічно

Аналогічно, у чоловіків усі досліджувані психоемоційні фактори зберігали статистично значущий зв'язок зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36 після корекції на множинні порівняння. У жінок після FDR-корекції достовірно зберігалися асоціації високого рівня стресу, клінічно значущої тривоги та високої кінезіофобії зі зниженням психічного компонента здоров'я за SF-36, тоді як зв'язок психоемоційних показників із фізичним компонентом здоров'я та з вираженою інвалідизацією залишався статистично незначущим. Водночас асоціації клінічно

значущої депресії та високої кінезіофобії із сильним болем ($VAS \geq 7$) у жінок, які були номінально статистично значущими в первинному аналізі ($p = 0,030$), не зберігали статистичної значущості після FDR-корекції і в подальшому інтерпретувалися в недостовірні.

did not retain statistical significance after FDR correction and were subsequently interpreted as non-significant.

ОБГОВОРЕННЯ

хБНДС є актуальною проблемою у всьому світі, оскільки спричиняє значне професійне, економічне та соціальне навантаження на систему охорони здоров'я та суспільство [26]. Протягом останніх років підходи до лікування хБНДС зазнали суттєвих змін: біопсихосоціальна модель стала концептуальною основою сучасного менеджменту цього стану. Відповідно, клінічний фокус змістився від виключної орієнтації на інтенсивність болю, як основний критерій ефективності лікування до оцінки функціонування, якості життя, психологічного благополуччя та соціальної активності пацієнтів [27]. Попри достатній обсяг наукових даних щодо біологічних механізмів хБНДС, психосоціальні аспекти цього стану потребують значно глибшого вивчення [28, 29, 30]. Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, якість життя – це суб'єктивне, багатовимірне поняття, яке відображає сприйняття людиною свого місця в житті в контексті культурних цінностей, особистих цілей, очікувань, стандартів та актуальних проблем. Воно охоплює фізичне й психічне благополуччя, міжособистісні стосунки, соціальну залученість, а також умови навколишнього середовища, що впливають на повсякденне функціонування та загальне відчуття задоволеності життям [31]. Відомо, що інтенсивність та тривалість болю, рівень функціональної неспроможності та депресивні симптоми, асоційовані з болем у попереку, чинять виражений негативний вплив на якість життя пацієнтів [32]. Результати дослідження узгоджуються з наведеними даними та підтверджують провідну роль психоемоційних факторів у формуванні клінічного перебігу хБНДС, демонструючи виражені статеві відмінності їх впливу, що також відзначено в інших наукових дослідженнях [33]. Наше дослідження демонструє кращі загальні показники якості життя у жінок за шкалами SF-36 (фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, біль, загальне здоров'я та соціальне функціонування), вказує на те, що фізичний компонент здоров'я виявився відносно стійким до психоемоційних порушень. Деякі наукові дослідження оцінки якості життя залежно від статі в осіб з хБНДС вказують на гіршу якість життя жінок порівняно з чоловіками [34, 35]. Нижчі показники якості життя, виявлені серед чоловіків із хБНДС у нашому дослідженні, можуть бути зумовлені несприятливим соціально-економічним контекстом, що сформувався в умовах повномасштабної війни та посилення мобілізаційних заходів, які суттєво впливають на психологічний стан, рівень стресу та загальне функціонування цієї групи населення.

Підвищений рівень стресу, тривоги та кінезіофобії не спричиняв достовірного зниження фізичних показників у жінок з хБНДС, хоча суттєво погіршував психологічний компонент якості життя, що вказує на переважний вплив емоційних чинників саме на психічне функціонування. Натомість у чоловіків простежувалася

DISCUSSION

cLBP is a pressing issue worldwide, as it places a significant professional, economic, and social burden on the healthcare system and society [26]. In recent years, approaches to the treatment of chronic pain have undergone significant changes: the biopsychosocial model has become the conceptual basis for the modern management of this condition. Accordingly, the clinical focus has shifted from an exclusive focus on pain intensity as the main criterion for treatment effectiveness to an assessment of patients' functioning, quality of life, psychological well-being and social activity [27]. Despite sufficient scientific data on the biological mechanisms of cLBP, the psychosocial aspects of this condition require much more in-depth study [28, 29, 30]. According to the World Health Organisation, quality of life is a subjective, multidimensional concept that reflects a person's perception of their place in life in the context of cultural values, personal goals, expectations, standards and current issues. It encompasses physical and mental well-being, interpersonal relationships, social engagement, and environmental conditions that affect daily functioning and overall satisfaction with life [31]. It is known that the intensity and duration of pain, the level of functional incapacity, and depressive symptoms associated with low back pain have a significant negative impact on patients' quality of life [32]. The results of our study are consistent with these data and confirm the leading role of psycho-emotional factors in the clinical course of LBP, demonstrating marked gender differences in their impact, which has also been noted in other scientific studies [33]. Our study demonstrates better overall quality of life indicators in women on the SF-36 scales (physical functioning, role physical functioning, pain, general health, and social functioning), indicating that the physical component of health was relatively resistant to psychoemotional disorders. Some scientific studies assessing quality of life depending on gender in individuals with cLBP indicate a poorer quality of life for women compared to men [34, 35]. The lower quality of life indicators found among men with cLBP in our study may be due to the unfavourable socio-economic context that has developed in the context of full-scale war and increased mobilisation measures, which significantly affect the psychological state, stress levels and overall functioning of this population group. Elevated levels of stress, anxiety, and kinesophobia did not cause a significant decrease in physical indicators in women with cLBP, although they significantly worsened the psychological component of quality of life, indicating the predominant influence of emotional factors on mental functioning. In contrast, in men, there was a clear and pronounced relationship between psycho-emotional state and deterioration in both the physical and mental components of SF-36 health. High levels of stress, clinically significant anxiety, and pronounced kinesophobia significantly

чітка та виражена залежність між психоемоційним станом і погіршенням як фізичного, так і психічного компонентів здоров'я SF-36. Високий рівень стресу, клінічно значуща тривога та виражена кінезіофобія достовірно знижували фізичний компонент здоров'я SF-36, що свідчить про тісніше переплетення емоційних і соматичних реакцій у чоловіків із хБНДС. Застосування корекції на множинні порівняння дозволило оцінити стійкість отриманих результатів і підтвердити наявність виражених статевих відмінностей у ролі психоемоційних факторів. Зокрема, у чоловіків психоемоційний дистрес був тісно пов'язаний не лише зі зниженням якості життя, але й з високим ризиком клінічно значущої інвалідизації, що зберігалось навіть після суворішої статистичної корекції. Натомість у жінок психоемоційні фактори переважно асоціювались з погіршенням психічного компонента здоров'я, тоді як їхній зв'язок із сильним болем після корекції мав тенденційний характер. Це може свідчити про відмінні механізми формування болю та інвалідизації у різних статевих групах. Крім того, усі досліджувані психологічні порушення – стрес, тривога, депресія та кінезіофобія були значуще пов'язані зі зниженням психічного здоров'я SF-36, що підкреслює вразливість чоловіків до психоемоційних стресорів у контексті хронічного болю. Отримані результати узгоджуються з даними польських колег, які встановили, що у жінок психологічні прояви хБНДС переважно впливають на психічну сферу, тоді як у чоловіків спостерігається комплексне погіршення як соматичного, так і психосоціального функціонування [36]. Це підтверджує необхідність персоналізації реабілітаційних стратегій із обов'язковим урахуванням статевих психологічних особливостей. Загалом, результати підкреслюють, що психоемоційний стан є критичним детермінантом клінічного перебігу хБНДС, причому його вплив має виразні статеві моделі: у жінок він переважно визначає психічне благополуччя та ризик посилення болю, тоді як у чоловіків значною мірою зумовлює фізичні обмеження, перебіг інвалідизації та загальне функціонування. Це вказує на потребу інтеграції психологічних втручань у реабілітаційні програми, з акцентом на диференційований підхід для чоловіків і жінок.

ВИСНОВКИ

У жінок з хБНДС психоемоційні порушення (стрес, тривога, кінезіофобія) мають виражений негативний вплив переважно на психічний компонент здоров'я SF-36, достовірно знижуючи показники психологічного благополуччя ($p < 0,001$; $p = 0,023$). Фізичний компонент здоров'я SF-36 у жінок залишається відносно стабільним і жоден із психоемоційних факторів не спричинив статистично значущого його зниження ($p > 0,05$). Для жінок депресія та високий рівень кінезіофобії є значущими предикторами сильного болю ($OR = 4,97$; $p = 0,030$), що вказує на їхню роль у посиленні больового синдрому. У чоловіків з хБНДС психоемоційні фактори мають багатовекторний негативний вплив як на фізичний, так і на психічний компоненти здоров'я SF-36. Стрес, клінічно значуща тривога та кінезіофобія достовірно знижували фізичне здоров'я SF-36 ($p = 0,014$; $p = 0,007$; $p = 0,018$). Усі досліджувані психоемоційні порушення (стрес, тривога, депресія, кінезіофобія) були пов'язані зі значним

reduced the physical component of SF-36 health, indicating a closer intertwining of emotional and somatic reactions in men with cLBP. In addition, all psychological disorders studied – stress, anxiety, depression, and kinesiophobia – were significantly associated with a decrease in SF-36 mental health, which emphasises the vulnerability of men to psycho-emotional stressors in the context of chronic pain. The application of correction for multiple comparisons made it possible to assess the robustness of the obtained results and to confirm the presence of pronounced sex-related differences in the role of psychoemotional factors. In particular, in men, psychoemotional distress was closely associated not only with a reduction in quality of life but also with a high risk of clinically significant disability, which persisted even after more stringent statistical correction. In contrast, in women, psychoemotional factors were predominantly associated with deterioration of the mental health component, whereas their association with severe pain after correction showed only a trend-level significance. This may indicate different mechanisms underlying pain development and disability in different sex groups.

The results obtained are consistent with the data of Polish colleagues, who found that in women, the psychological manifestations of cLBP mainly affect the mental sphere, while in men, there is a complex deterioration in both somatic and psychosocial functioning [36]. This confirms the need to personalise rehabilitation strategies, taking into account sex-specific psychological characteristics. Overall, the results emphasise that the psycho-emotional state is a critical determinant of the clinical course of cLBP, and its influence has distinct sex patterns: in women, it predominantly determines mental well-being and the risk of increased pain, while in men, it largely determines physical limitations, the course of disability, and overall functioning. This points to the need to integrate psychological interventions into rehabilitation programmes, with an emphasis on a differentiated approach for men and women.

CONCLUSIONS

In women with cLBP, psychoemotional disorders (stress, anxiety, kinesiophobia) have a pronounced negative effect mainly on the mental health component of SF-36, significantly reducing psychological well-being indicators ($p < 0.001$; $p = 0.023$). The physical component of health SF-36 in women remains relatively stable, and none of the psychoemotional factors caused a statistically significant decrease in it ($p > 0.05$). For women, depression and high levels of kinesiophobia are significant predictors of severe pain ($OR = 4.97$; $p = 0.030$), indicating their role in exacerbating pain syndrome. In men with cLBP, psychoemotional factors have a multidirectional negative impact on both the physical and mental components of SF-36 health. Stress, clinically significant anxiety, and kinesiophobia significantly reduced physical health SF-36 ($p = 0.014$; $p = 0.007$; $p = 0.018$). All psychoemotional disorders studied (stress, anxiety, depression, kinesiophobia) were associated with a significant deterioration in mental health

погіршенням психічного здоров'я SF-36 ($p < 0,001$; $p = 0,014$; $p = 0,003$). У чоловіків високий рівень стресу, тривоги, депресії та кінезіофобії достовірно підвищував ризик вираженої інвалідизації ($p = 0,002$; $p = 0,007$; $p = 0,011$; $p = 0,005$), що свідчить про високу вразливість чоловіків до психоемоційного дистресу. Психоемоційні фактори є ключовими детермінантами клінічного перебігу хБНДС, однак їхній вплив відрізняється за статевими моделями: у жінок вони переважно визначають психічне благополуччя та ризик посилення болю, тоді як у чоловіків зумовлюють погіршення фізичного функціонування та підвищений ризик інвалідизації. Отримані дані наголошують на необхідності персоналізованих реабілітаційних стратегій із обов'язковим урахуванням статевих відмінностей психоемоційних реакцій.

SF-36 ($p < 0.001$; $p = 0.014$; $p = 0.003$). In men, high levels of stress, anxiety, depression, and kinesiophobia significantly increased the risk of severe disability ($p = 0.002$; $p = 0.007$; $p = 0.011$; $p = 0.005$), indicating that men are highly vulnerable to psychoemotional distress. Psychoemotional factors are key determinants of the clinical course of cLBP, but their impact differs between sex: in women, they mainly determine mental well-being and the risk of increased pain, while in men, they cause deterioration in physical functioning and an increased risk of disability. The data obtained emphasise the need for personalised rehabilitation strategies that take into account gender differences in psychoemotional responses.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Mailis A., Tepperman P.S., Hapidou E.G. Chronic Pain: Evolution of Clinical Definitions and Implications for Practice. *Psychological Injury and Law*. 2020. Vol. 13, № 4. P. 412–426. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12207-020-09391-w>
- Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., Finnerup N.B., Flor H., Gibson S., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020. Vol. 161, №9. P. 1976–1982. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *PAIN Reports*. 2019. Vol. 4, № 5. e777. DOI: <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000777>
- Engel G.L. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*. 1977. Vol. 196, № 4286. P. 129–136. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Zhang H., Zhao L., Lu X., Peng W., Zhang L., Zhang Z., et al. Multimodal covarying brain patterns mediate genetic and psychological contributions to individual differences in pain sensitivity. *Pain*. 2023. Vol. 165, № 5. P. 1074–1085. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003103>
- Meints S.M., Edwards R.R., Gilligan C., Schreiber K.L. Behavioral, Psychological, Neurophysiological, and Neuroanatomic Determinants of Pain. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020. Vol. 102, № Suppl 1. P. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.2106/jbjs.20.00082>
- Othman R., Dassanayake S., Jayakaran P., Tumilty S., Swain N., Mani R. Relationships Between Psychological, Social, Physical Activity, and Sleep Measures and Somatosensory Function in Individuals With Spinal Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2019. Vol. 36, № 2. P. 124–134. DOI: <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000775>
- Fillingim R.B. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2016. Vol. 158, P. S11–S18. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000775>
- White H.D., Robinson T.D. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *International Immunopharmacology*. 2015. Vol. 27, № 2. P. 244–248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.020>
- Gupta A., Mayer E.A., Fling C., Labus J.S., Naliboff B.D., Hong J.Y., et al. Sex-based differences in brain alterations across chronic pain conditions. *Journal of Neuroscience Research*. 2016. Vol. 95, № 1–2. P. 604–616. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23856>
- Popescu A., LeResche L., Truelove E.L., Drangsholt M.T. Corrigendum to «Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review» [*Pain* 150 (2010) 309–318]. *Pain*. 2010. Vol. 151, № 2. P. 558. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.012>
- Rabinowicz T., Dean D.E., McDonald-Comber Petetot J., de Courten-Myers G.M. Gender Differences in the Human Cerebral Cortex: More Neurons in Males; More Processes in Females. *Journal of Child Neurology*. 1999. Vol. 14, № 2. P. 98–107. DOI: <https://doi.org/10.1177/088307389901400207>
- Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006. Vol. 7. P. 477–484. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1909>
- Lombana W.G., Vidal S.E.G. Pain and gender differences: A clinical approach*. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2012. Vol. 40, № 3. P. 207–212. DOI: <https://doi.org/10.1097/01819236-201240030-00009>
- Keogh E. Gender differences in the nonverbal communication of pain: A new direction for sex, gender, and pain research? *Pain*. 2014. Vol. 155, № 10. P. 1927–1931. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.06.024>
- Jackson T., Huang X., Chen H., Phillips H. Effects of threatening information on interpersonal responses to pain. *European Journal of Pain*. 2012. Vol. 13, № 4. P. 431–438. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.05.012>

REFERENCES

- Mailis A., Tepperman P.S., Hapidou E.G. Chronic Pain: Evolution of Clinical Definitions and Implications for Practice. *Psychological Injury and Law*. 2020;13(4):412–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12207-020-09391-w>
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *PAIN Reports*. 2019;4(5):e777. DOI: <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000777>
- Engel GL. The Need for a New Medical Model: A Challenge for Biomedicine. *Science*. 1977;196(4286):129–36. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.847460>
- Zhang H, Zhao L, Lu X, Peng W, Zhang L, Zhang Z, et al. Multimodal covarying brain patterns mediate genetic and psychological contributions to individual differences in pain sensitivity. *Pain*. 2023;165(5):1074–85. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003103>
- Meints SM, Edwards RR, Gilligan C, Schreiber KL. Behavioral, Psychological, Neurophysiological, and Neuroanatomic Determinants of Pain. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 2020;102(Suppl 1):21–7. DOI: <https://doi.org/10.2106/jbjs.20.00082>
- Othman R, Dassanayake S, Jayakaran P, Tumilty S, Swain N, Mani R. Relationships Between Psychological, Social, Physical Activity, and Sleep Measures and Somatosensory Function in Individuals With Spinal Pain. *The Clinical Journal of Pain*. 2019;36(2):124–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000775>
- Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2016;158:S11–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000775>
- White HD, Robinson TD. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *International Immunopharmacology*. 2015;27(2):244–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.05.020>
- Gupta A, Mayer EA, Fling C, Labus JS, Naliboff BD, Hong JY, et al. Sex-based differences in brain alterations across chronic pain conditions. *Journal of Neuroscience Research*. 2016;95(1–2):604–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/jnr.23856>
- Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Corrigendum to «Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review» [*Pain* 150 (2010) 309–318]. *Pain*. 2010;151(2):558. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.08.012>
- Rabinowicz T, Dean DE, McDonald-Comber Petetot J, de Courten-Myers GM. Gender Differences in the Human Cerebral Cortex: More Neurons in Males; More Processes in Females. *Journal of Child Neurology*. 1999;14(2):98–107. DOI: <https://doi.org/10.1177/088307389901400207>
- Cahill L. Why sex matters for neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7:477–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn1909>
- Lombana WG, Vidal SEG. Pain and gender differences: A clinical approach*. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2012;40(3):207–12. DOI: <https://doi.org/10.1097/01819236-201240030-00009>
- Keogh E. Gender differences in the nonverbal communication of pain: A new direction for sex, gender, and pain research? *Pain*. 2014;155(10):1927–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.06.024>
- Jackson T, Huang X, Chen H, Phillips H. Effects of threatening information on interpersonal responses to pain. *European Journal of Pain*. 2012;13(4):431–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.05.012>

17. Gallagher R.M. Gender Differences in the Affective Processing of Pain: Brain Neuroscience and Training in «Biopsychosocial» Pain Medicine. *Pain Medicine*. 2010. Vol. 11, № 9. P. 1311–1312. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00944.x>
18. Hoffmann D.E., Tarzian A.J. The Girl Who Cried Pain: A Bias against Women in the Treatment of Pain. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2001. Vol. 29, № 1. P. 13–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-720x.2001.tb00037.x>
19. Овдій М., Федьков Д., Русанов В., Михайличенко М., Терещенко Н. Обґрунтування діагностичного алгоритму для пацієнтів з хронічним болем у нижній ділянці спини. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2025. Т. 2, №20. С. 82–92. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-2-11>
20. Kliger M., Stahl S., Haddad M., Suzan E., Adler R., Eisenberg E. Measuring the Intensity of Chronic Pain: Are the Visual Analogue Scale and the Verbal Rating Scale Interchangeable? *Pain Practice*. 2014. Vol. 15, № 6. P. 538–547. DOI: <https://doi.org/10.1111/papr.12216>
21. Johnston K.J.A., Huckins L.M. Chronic Pain and Psychiatric Conditions. *Complex Psychiatry*. 2022. Vol. 9, № 1–4. P. 24–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000527041>
22. Harris K.M., Gaffey A.E., Schwartz J.E., Krantz D.S., Burg M.M. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Annals of Behavioral Medicine*. 2023. Vol. 57, № 10. P. 846–854. DOI: <https://doi.org/10.1093/abm/kaad015>
23. Бомбела В.О., Белов О.О., Шкари́вський Ю.Л., Трачук Р.В., Станіславчук М.А. Адаптація та валідація україномовної версії «the tampa scale of kinesiophobia» (тампська шкала кінезіофобії) у хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2024. Т. 95, № 1. С. 43–47. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.95.18719>
24. Фе́щенко Ю.Л., Мостовой Ю.М., Бабійчук Ю.В. Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOS SF-36. Дослід застосування у хворих бронхіальною астмою. *Український пульмонологічний журнал*. 2002. Т. 3, С. 9–11. URL: <https://surl.li/eukqyx>
25. Sheahan P.J., Nelson-Wong E.J., Fischer S.L. A review of culturally adapted versions of the Oswestry Disability Index: the adaptation process, construct validity, test-retest reliability and internal consistency. *Disability and Rehabilitation*. 2015. Vol. 37, № 25. P. 2367–2374. DOI: <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1019647>
26. Nicol V., Verdaguer C., Daste C., Bissierex H., Lapeyre É., Lefèvre-Colau M.M., et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 4. P. 1685. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041685>
27. Jenkins H.J., Corrêa L., Brown B.T., Ferreira G.E., Nim C., Aspinall S.L., et al. Long-term effectiveness of non-surgical interventions for chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Rheumatology*. 2025. Vol. 7, № 9. P. e607–e617. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(25\)00064-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(25)00064-5)
28. Sima S., Diwan A. Contemporary clinical perspectives on chronic low back pain: The biology, mechanics, etc. underpinning clinical and radiological evaluation. 2025. *JOR SPINE*. Vol. 8, № 1. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsp2.70021>
29. Freij K.W., Agbor F.B.A.T., Kinnie K.R., Srinivasasainagendra V., Quinn T.L., Tiwari H.K., et al. An Exploratory Study of the Biological, Psychological, and Social Impact of Employment Versus Disability in Chronic Low Back Pain. *Western Journal of Nursing Research*. 2025. Vol. 47, № 10. P. 975–986. DOI: <https://doi.org/10.1177/01939459251355097>
30. The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995. Vol. 41, № 10. P. 1403–1409. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
31. Almeida J.G., Braga P.E., Lotufo Neto F., Pimenta C.A.M. Chronic Pain and Quality of Life in Schizophrenic Patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013. Vol. 35, № 1. P. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2011.11.003>
32. Mason V.L., Mathias B., Skevington S.M. Accepting Low Back Pain: Is It Related to a Good Quality of Life? *The Clinical Journal of Pain*. 2008. Vol. 24, № 1. P. 22–29. DOI: <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e318156d94f>
33. Morales-Fernández Á., Jiménez Martín J.M., Vergara-Romero M., Morales-Asencio J.M., Mora-Bandera A.M., Gomez-Ortigosa M.I., et al. Gender differences in perceived pain and health-related quality of life in people with chronic non-malignant pain: a cross-sectional study. *Contemporary Nurse*. 2021. Vol. 57, № 3–4. P. 280–289. DOI: <https://doi.org/10.1080/10376178.2021.1999836>
34. Ono R., Higashi T., Takahashi O., Tokuda Y., Shimbo T., Endo H., et al. Sex differences in the change in health-related quality of life associated with low back pain. *Quality of Life Research*. 2011. Vol. 21, № 10. P. 1705–1711. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0087-1>
17. Gallagher R.M. Gender Differences in the Affective Processing of Pain: Brain Neuroscience and Training in «Biopsychosocial» Pain Medicine. *Pain Medicine*. 2010;11(9):1311–2. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00944.x>
18. Hoffmann DE, Tarzian AJ. The Girl Who Cried Pain: A Bias against Women in the Treatment of Pain. *Journal of Law, Medicine & Ethics*. 2001;29(1):13–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-720x.2001.tb00037.x>
19. Ovdii M, Fedkov D, Rusanov V, Mykhailichenko M, Tereshchenko N. Justification of a diagnostic algorithm for patients with chronic lower back pain. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 2025;2(20):82–92. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-2-11>
20. Kliger M, Stahl S, Haddad M, Suzan E, Adler R, Eisenberg E. Measuring the Intensity of Chronic Pain: Are the Visual Analogue Scale and the Verbal Rating Scale Interchangeable? *Pain Practice*. 2014;15(6):538–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/papr.12216>
21. Johnston KJA, Huckins LM. Chronic Pain and Psychiatric Conditions. *Complex Psychiatry*. 2022;9(1–4):24–43. DOI: <https://doi.org/10.1159/000527041>
22. Harris KM, Gaffey AE, Schwartz JE, Krantz DS, Burg MM. The Perceived Stress Scale as a Measure of Stress: Decomposing Score Variance in Longitudinal Behavioral Medicine Studies. *Annals of Behavioral Medicine*. 2023;57(10):846–54. DOI: <https://doi.org/10.1093/abm/kaad015>
23. Bombela VO, Belov OO, Shkarivskyy YL, Trachuk RV, Stanislavchuk MA. Adaptation and validation of the tampa scale of kinesiophobia in patients with rheumatoid arthritis. *Ukrainian journal of rheumatology*. 2024;95(1):43–7. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.95.18719>
24. Feshchenko Yul, Mostovoy YuM, Babiychuk Yu.V. The procedure of adaptation of international quality of life questionnaire mos SF-36 in Ukraine. The experience of administration in asthma patients. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2002;3:9–11. (In Ukrainian). URL: <https://surl.li/eukqyx>
25. Sheahan PJ, Nelson-Wong EJ, Fischer SL. A review of culturally adapted versions of the Oswestry Disability Index: the adaptation process, construct validity, test-retest reliability and internal consistency. *Disability and Rehabilitation*. 2015;37(25):2367–74. DOI: <https://doi.org/10.3109/09638288.2015.1019647>
26. Nicol V, Verdaguer C, Daste C, Bissierex H, Lapeyre É, Lefèvre-Colau MM, et al. Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4):1685. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041685>
27. Jenkins HJ, Corrêa L, Brown BT, Ferreira GE, Nim C, Aspinall SL, et al. Long-term effectiveness of non-surgical interventions for chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Rheumatology*. 2025;7(9):e607–17. DOI: [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(25\)00064-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(25)00064-5)
28. Sima S, Diwan A. Contemporary clinical perspectives on chronic low back pain: The biology, mechanics, etc. underpinning clinical and radiological evaluation. *JOR SPINE*. 2025;8(1). DOI: <https://doi.org/10.1002/jsp2.70021>
29. Freij KW, Agbor FBAT, Kinnie K.R, Srinivasasainagendra V, Quinn TL, Tiwari HK, et al. An Exploratory Study of the Biological, Psychological, and Social Impact of Employment Versus Disability in Chronic Low Back Pain. *Western Journal of Nursing Research*. 2025;47(10):975–86. DOI: <https://doi.org/10.1177/01939459251355097>
30. The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine*. 1995;41(10):1403–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)
31. Almeida JG, Braga PE, Lotufo Neto F, Pimenta CAM. Chronic Pain and Quality of Life in Schizophrenic Patients. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2013;35(1):13–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbp.2011.11.003>
32. Mason VL, Mathias B, Skevington SM. Accepting Low Back Pain: Is It Related to a Good Quality of Life? *The Clinical Journal of Pain*. 2008;24(1):22–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/ajp.0b013e318156d94f>
33. Morales-Fernández Á, Jiménez Martín JM, Vergara-Romero M, Morales-Asencio JM, Mora-Bandera AM, Gomez-Ortigosa MI, et al. Gender differences in perceived pain and health-related quality of life in people with chronic non-malignant pain: a cross-sectional study. *Contemporary Nurse*. 2021;57(3–4):280–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/10376178.2021.1999836>
34. Ono R, Higashi T, Takahashi O, Tokuda Y, Shimbo T, Endo H, et al. Sex differences in the change in health-related quality of life associated with low back pain. *Quality of Life Research*. 2011;21(10):1705–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-011-0087-1>

35. Panhale V.P., Walankar P.P., Sayed M.A. Gender Differences in Chronic Musculoskeletal Pain – Role of Kinesiophobia, Acceptance Behaviors, Pain Catastrophizing, and Quality of Life. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2022. Vol. 10, № 1. P. 13–16. DOI: https://doi.org/10.4103/jihs.jihs_30_21
36. Puszczalowska-Lizis E., Szymański D., Wawrzykowska I., Lizis S. Relationships between the quality of life and the intensity of pain and functional efficiency in women and men with degenerative changes in the lumbar spine. *Fizjoterapia Polska*. 2023. Vol. 23, № 1. P. 68–73. DOI: <https://doi.org/10.56984/8zg07b93b>

35. Panhale VP, Walankar PP, Sayed MA. Gender Differences in Chronic Musculoskeletal Pain – Role of Kinesiophobia, Acceptance Behaviors, Pain Catastrophizing, and Quality of Life. *Journal of Integrated Health Sciences*. 2022;10(1):13–6. DOI: https://doi.org/10.4103/jihs.jihs_30_21
36. Puszczalowska-Lizis E, Szymański D, Wawrzykowska I, Lizis S. Relationships between the quality of life and the intensity of pain and functional efficiency in women and men with degenerative changes in the lumbar spine. *Fizjoterapia Polska*. 2023;23(1):68–73. DOI: <https://doi.org/10.56984/8zg07b93b>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена вибіркою учасників, які були включені в дослідження, оскільки були включені з одного амбулаторного відділення реабілітації, що може обмежувати зовнішню валідність і репрезентативність вибірки. щодо ширшої популяції пацієнтів з хБНДС в Україні. Також використані психометричні опитувальники (PSS-10, HADS, TSK-11.) базуються на суб'єктивній самооцінці пацієнтів, що може зумовлювати інформаційні похибки. Слід зазначити, що частина номінально статистично значущих асоціацій не зберігала значущості після корекції на множинні порівняння, що необхідно враховувати при інтерпретації результатів, особливо щодо зв'язку психоемоційних факторів зі сильним болем у жінок.

Limitations of the study

The authors of the manuscript deliberately acknowledge that the interpretation of the results is limited by the sample of participants included in the study, as they were recruited from a single outpatient rehabilitation department, which may limit the external validity and representativeness of the sample in relation to the wider population of patients with cLBP in Ukraine. The psychometric questionnaires used (PSS-10, HADS, TSK-11) are based on patients' subjective self-assessment, which may lead to information bias. It should be noted that some associations that were nominally statistically significant did not retain significance after correction for multiple comparisons, which should be taken into account when interpreting the results, particularly with regard to the relationship between psychoemotional factors and severe pain in women.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком є створення доказово обґрунтованих психоосвітніх модулів, адаптованих до специфічних психоемоційних патернів чоловіків та жінок із хБНДС. Подальші дослідження мають визначити, які компоненти психоосвіти (нейробіологія болю, когнітивні моделі, стрес-менеджмент) найбільш ефективні для кожної статі та як індивідуальні відмінності впливають на динаміку тривоги, депресивності, кінезіофобії та катастрофізації болю.

Prospects for further research

A promising direction is the creation of evidence-based psychoeducational modules adapted to the specific psychoemotional patterns of men and women with cLBP. Further research should determine which components of psychoeducation (neurobiology of pain, cognitive models, stress management) are most effective for each gender and how individual differences affect the dynamics of anxiety, depression, kinesiophobia, and catastrophising of pain.

Дотримання етичних норм

Дозвіл комісії з біоетики про проведення досліджень: протокол № 192 від 24.02.2025 року був затверджений Комітетом з біоетики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України.

Ethics statement

Approval of the Bioethics Committee for conducting research: Protocol No. 192 dated 24 February 2025 was approved by the Bioethics Committee for Scientific Research Bohomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

Authors declare that there is no conflict of interest.

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*), 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з вичитування, та перекладу тексту. Для цього використовувався ChatGPT-5 (OpenAI, версія від червня 2025 р.) та DeepL Translator — сервіс нейронного машинного перекладу, DeepL GmbH (Linguee). Усі результати, отримані за допомогою цього інструменту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації.

Use of artificial intelligence

The authors of the manuscript deliberately acknowledge the use of generative artificial intelligence tools in the preparation of this manuscript. In accordance with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), the tasks of proofreading and translating the text were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 version) and DeepL Translator, a neural machine translation service from DeepL GmbH (Linguee), were used for this purpose. All results obtained using this tool were carefully checked, edited and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication.

Інформація про фінансування

Дослідження проводилось в рамках науково-дослідної роботи кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини

Funding

The study was conducted as part of the research work of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України «Комплексна фізична терапія пацієнтів з захворюваннями й ушкодженнями опорно-рухового апарату та нервової системи», термін виконання 2024–2026 рр., номер державної реєстрації 0124U000230. Керівник-завідувач кафедри фізичної реабілітації та спортивної медицини НМУ імені О.О. Богомольця, д.мед.н, професор Дорофєєва О.Є.

at Bogomolets National Medical University, 2024-2026. «Comprehensive physical therapy for patients with diseases and injuries of the musculoskeletal system and nervous system», State registration number: 0124U000230. Head of the Department of Physical Rehabilitation and Sports Medicine, Bogomolets National Medical University, Doctor of Medical Sciences, Professor O.E. Dorofeeva

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Овдій Марія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка відділення реабілітації Університетської клініки Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: Rehability13@gmail.com
mob.: +38 (050) 387-45-90

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

Кондратюк Микола Васильович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; бульв. Тараса Шевченка, буд. 13, м. Київ, Україна, 01601;
e-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail
mob.: +38 (063) 880-93-59

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

Зайцев Володимир Олексійович – кандидат педагогічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка» Міністерства освіти і науки України, вул. Шевченка, буд. 95, м. Чернігів, Україна, 14027;
e-mail: v.zaitsev10.07@gmail.com
mob.: +38 (095) 212-52-78

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Ляшенко Валентина Петрівна – доктор біологічних наук, професор кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка» Міністерства освіти і науки України, вул. Шевченка, буд. 95, м. Чернігів, Україна, 14027;
e-mail: lyashenkovp@stu.cn.ua
mob.: +38 (050) 604-07-17

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

Радченко Аліна Володимирівна – кандидат педагогічних наук, доцент кафедри фізичної реабілітації Національного університету «Чернігівська політехніка» Міністерства освіти і науки України, вул. Шевченка, буд. 95, м. Чернігів, Україна, 14027;
e-mail: radchenkoalina75@gmail.com
mob.: +38 (095) 715-87-57

Внесок автора: аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ovdii Mariia Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Rehabilitation Department of the University Clinic of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13 Taras Shevchenko Boul., Kyiv, Ukraine, 01601;
e-mail: Rehability13@gmail.com
mob.: +38 (050) 387-45-90

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

Kondratiuk Mykola Vasylyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hygiene and Ecology of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 13 Taras Shevchenko Boul., Kyiv, Ukraine, 01601;
e-mail: Kondratiuk.Nikolas@gmail
mob.: +38 (063) 880-93-59

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

Zaitsev Volodymyr Oleksiiovych – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Physical Rehabilitation of the Chernihiv Polytechnic National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 95 Shevchenko Str., Chernihiv, Ukraine, 14027;
e-mail: v.zaitsev10.07@gmail.com
mob.: +38 (095) 212-52-78

Author's contribution: analysis and interpretation, writing of the article.

Liashenko Valentina Petrivna – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physical Rehabilitation of the Chernihiv Polytechnic National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 95 Shevchenko Str., Chernihiv, Ukraine, 14027;
e-mail: lyashenkovp@stu.cn.ua
mob.: +38 (050) 604-07-17

Author's contribution: data analysis and interpretation, article writing.

Radchenko Alina Volodymyrivna – Candidate of Pedagogical Sciences, Associate Professor of the Department of Physical Rehabilitation of the Chernihiv Polytechnic National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 95 Shevchenko Str., Chernihiv, Ukraine, 14027;
e-mail: radchenkoalina75@gmail.com
mob.: +38 (095) 715-87-57

Author's contribution: data analysis and interpretation, article writing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
02.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-05>
УДК 616-006. 616-006.04



Чинники несприятливого прогнозу у хворих на тромбоемболію легеневої артерії на тлі раку

Шило Н.Г.,  <https://orcid.org/0009-0009-6404-2254>, e-mail: nellashilo@karazin.ua

Целуйко В.Й.,  <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>, e-mail: viratseluyko@karazin.ua

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

Factors of unfavorable prognosis in patients with pulmonary embolism associated with cancer

Shylo N.H.,  <https://orcid.org/0009-0009-6404-2254>, e-mail: nellashilo@karazin.ua

Tseluyko V.Y.,  <https://orcid.org/0000-0003-4105-1915>, e-mail: viratseluyko@karazin.ua

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

Ключові слова:

тромбоемболія легеневої артерії, злоякісні новоутворення, летальні випадки.

Для кореспонденції:

Шило Неля Григорівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nellashilo@karazin.ua

© Шило Н.Г., Целуйко В.Й., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Тромбоемболічні ускладнення у пацієнтів з онкологічними захворюваннями істотно впливають на перебіг хвороби та рівень летальності, посідаючи друге місце серед причин смерті після власне злоякісного процесу. У хворих на рак ризик розвитку венозної тромбоемболії значно підвищений і, за даними сучасних досліджень, у дев'ять разів перевищує показники загальної популяції.

Мета роботи – визначити фактори, які пов'язані з несприятливим прогнозом в найближчий та віддалений періоди у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку.

Матеріали і методи. Проведено проспективний аналіз 108 пацієнтів із гострою тромбоемболією легеневої артерії та верифікованим онкологічним захворюванням, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8 у період з 01.01.2018 р. до 01.01.2024 р. Всі пацієнти були розподілені на дві групи: 1-ша група – 98 хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкології, що випи-сані з поліпшенням. 2-га група – 10 хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі онкології, які померли. Середній вік хворих 2-ї групи складав $65,9 \pm 8,54$ року, а хворих яких випи-сали з поліпшенням $65,4 \pm 11,06$ року.

Результати. При аналізі розподілу локалізацій раку виявлено, що серед пацієнтів з онкопатологією та тромбоемболією легеневої артерії, які померли, найчастіше виявлялися пухлини грудної залози (50%) та передміхурової залози. Локалізації раку, такі як матка та яєчники, шлунок і нервова система, у досліджуваній групі мали однаковий вплив (10%) на рівень летальності. При проведенні уніваріативного логістичного аналізу було встановлено, що незалежними чинниками, які пов'язані з несприятливим прогнозом, були серцева недостатність у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку асоціювалася з достовірним підвищенням ризиком летального наслідку ($p < 0,030$), та зниження систолічного артеріального тиску ($p < 0,007$).

Висновки. В онкологічних хворих з тромбоемболією легеневої артерії рівень летальності пов'язаний з наявністю в анамнезі серцевої недостатності, ліжковим режимом більше трьох днів та похилим віком.

Для цитування:

Шило Н.Г., Целуйко В.Й. Чинники несприятливого прогнозу у хворих на тромбоемболію легеневої артерії на тлі раку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 994-1003. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-05>

Keywords:

pulmonary embolism, malignant neoplasms, fatal outcomes.

ABSTRACT

Background. Thromboembolic complications in patients with oncological diseases significantly affect the course of the illness and mortality rate, ranking second among the causes of death after the malignant process itself. In cancer patients, the risk of developing venous thromboembolism is markedly increased and, according to current studies, is nine times higher than in the general population.

For correspondence:

Shylo Nelya Hryhorivna

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Cardiology,
Laboratory and Functional Diagnostics;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: nellashilo@karazin.ua

© Shylo N.H., Tseluyko V.Y., 2025

Purpose – to identify factors associated with an unfavorable prognosis in the short-term and long-term periods in patients with pulmonary embolism associated with cancer.

Materials and Methods. A prospective analysis of 108 medical records of patients with acute pulmonary embolism and verified oncological disease was conducted. All patients were treated at Kharkiv City Clinical Hospital No. 8 during the period from January 1, 2018, to January 1, 2024. Among the 108 patients with cancer-associated pulmonary embolism, 9.2% experienced a fatal outcome, while 90.7% were discharged with improvement. All patients were divided into two groups: Group I – patients with PE and cancer who were discharged with improvement; Group II – patients with PE and cancer who had a fatal outcome. The mean age of patients in Group II was 65.9 years, while the mean age of survivors was 65.4 years.

Results. Analysis of cancer localization revealed that among patients with oncopathology and pulmonary embolism who died, the most frequent tumor sites were the breast (50%) and the prostate. Cancer localizations such as the uterus and ovaries, stomach, and nervous system had an equal impact (10%) on mortality in the studied cohort. Univariate logistic regression analysis demonstrated that the presence of congestive heart failure and respiratory failure in patients with and malignancy was significantly associated with an increased risk of fatal outcome ($p < 0.030$). Additionally, a lower level of systolic blood pressure ($p < 0.007$) was accompanied by a higher probability of death.

Conclusions. In oncological patients with pulmonary embolism, the mortality rate was associated with a history of congestive heart and respiratory failure, prolonged bed rest for more than 3 days, and advanced age.

For citation:

Shylo NH, Tseluyko VY. Factors of unfavorable prognosis in patients with pulmonary embolism associated with cancer. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(6(57)):994–1003. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-05>

ВСТУП

Пацієнти з онкологічними захворюваннями мають значно підвищений ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) порівняно із загальною популяцією, і цей ризик залишається високим на всіх етапах онкологічного процесу – від моменту встановлення діагнозу до проведення лікування та подальшого спостереження. За даними епідеміологічних досліджень, венозні тромбоемболії (VTE), включно з ТЕЛА, є другою за частотою причиною смерті серед пацієнтів з онкопатологією [1, 2, 3]. Підвищена тромботичність у цієї групи хворих є наслідком складної взаємодії пухлинних клітин, факторів згортання крові, компонентів імунної системи та ендотелію судин. Особливо вагомим фактором ризику розвитку ТЕЛА є проведення онкологічних хірургічних втручань. У цей час підвищений ризик зберігається найінтенсивніше у перші 30 днів після виписки: для деяких локалізацій пухлини – у 10–30 разів вище, ніж у аналогічних пацієнтів без раку [1, 2, 4].

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями формування гіперкоагуляційного стану зумовлене низкою патофізіологічних механізмів. Пухлинні клітини активно виділяють прокоагулянти (зокрема – тканинний фактор та інші сполуки, які стимулюють каскад згортання крові), що запускає тромбоутворення. Окрім того, злоякісні новоутворення стимулюють синтез прозапальних цитокінів, які підсилюють активацію тромбоцитів і ендотеліальних клітин – що, у свою чергу, сприяє утворенню тромбів у венозному руслі [5]. Між процесами згортання крові та імунною реакцією в онкохворих виникає патологічне замкнене коло. З одного боку – формування тромбів стимулює запальну відповідь, оскільки продукти активації системи згортання можуть залучати клітини

INTRODUCTION

Patients with cancer have a significantly increased risk of developing pulmonary embolism (PE) compared to the general population, and this risk remains high at all stages of the oncological process – from the time of diagnosis through treatment and subsequent follow-up. Epidemiological studies indicate that venous thromboembolism (VTE), including PE, is the second most common cause of death among patients with cancer [1, 2, 3].

The increased thrombotic tendency in this patient group results from a complex interaction between tumor cells, coagulation factors, components of the immune system, and vascular endothelium. A particularly significant risk factor for the development of PE is undergoing oncological surgical procedures. The elevated risk is most pronounced within the first 30 days after discharge: for some tumor localizations, it is 10–30 times higher than in comparable patients without cancer [1, 2, 4].

In patients with cancer, the development of a hypercoagulable state is driven by several pathophysiological mechanisms. Tumor cells actively release procoagulants (including tissue factor and other compounds that trigger the coagulation cascade), initiating thrombus formation. Furthermore, malignant neoplasms stimulate the production of pro-inflammatory cytokines, which enhance the activation of platelets and endothelial cells – thereby promoting thrombus formation in the venous system [5].

A pathological feedback loop occurs between coagulation processes and immune responses in cancer patients. On one hand, thrombus formation stimulates an inflammatory response, as products of coagulation activation can recruit inflammatory cells and amplify the release of pro-inflammatory mediators. On the

запалення, підсилювати освітлення прозапальних медіаторів. З іншого – активація імунних клітин, тромбоцитів і ендотелію під час запалення створює сприятливі умови для подальшого утворення тромбів – тобто, тромбоз і запалення підсилюють одне одного. Цей феномен описується в контексті концепції так званого «імунного тромбозу». Додатковими факторами ризику тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, особливо після хірургічного або іншого лікування, є: хіміотерапія, таргетна чи імунотерапія, променева терапія, анемія, зневоднення, велика пухлинна маса, наявність центральних венозних катетерів, тривала іммобілізація. Ці фактори також змінюють гемостаз і підсилюють тромбоутворення [5, 6, 7].

Мета роботи – визначити фактори, які пов'язані з несприятливим прогнозом в найближчий та віддалений періоди у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на тлі раку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено проспективний аналіз 108 пацієнтів із гострою ТЕЛА та верифікованим онкологічним захворюванням, які перебували на лікуванні в Харківській міській клінічній лікарні № 8 у період з 01.01.2018 р. до 01.01.2024 р. Серед них було 10 хворих (9,25%) з летальними випадками. У всіх пацієнтів діагноз легеневої тромбоемболії був підтверджений за допомогою комп'ютерної томографії або результатів патологоанатомічного дослідження, а разі смерті. Оцінювання проводилось з урахуванням факторів ризику розвитку ТЕЛА та ймовірності ранньої летальності відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) 2019 року [8]. Згідно з протоколом, хворі проходили лабораторну діагностику та ультразвукове сканування. Клініко-анамнестичні дані хворих наведено в табл. 1.

Трансторакальну ехокардіографію виконували за стандартним протоколом на апараті Acuson X300 US-PE (Siemens, Німеччина) з використанням датчика ультразвукової частоти 3,5 МГц. У протоколі оцінювали розміри правого та лівого передсердь (ПП, ЛП), розміри правого шлуночка (ПШ), кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ, а також визначали середній тиск у легеневій артерії (Рсер ЛА). Обстеження судин з метою виявлення потенційного джерела тромбозу проводили на апараті S20Pro. Для підтвердження діагнозу ТЕЛА виконували мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), ангіографію легеневих артерій за стандартним протоколом на комплексі SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) із внутрішньовенним введенням контрастної речовини томогексол 350 у дозі 50 мл.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Office Excel 2013.

Частоти якісних ознак представлені у вигляді абсолютних та відносних значень (%). Порівняння якісних змінних здійснювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Якщо очікувана частота в одній із груп була меншою за 5, застосовували точний критерій Фішера, від 5 до 10 – χ^2 -критерій з поправкою Йейтса.

other hand, activation of immune cells, platelets, and endothelium during inflammation creates favorable conditions for further thrombus formation – that is, thrombosis and inflammation reinforce each other. This phenomenon is described in the context of the so-called «immunothrombosis» concept.

Additional risk factors for thromboembolic complications in cancer patients, especially after surgical or other treatments, include chemotherapy, targeted or immunotherapy, radiotherapy, anemia, dehydration, large tumor burden, presence of central venous catheters, and prolonged immobilization. These factors also alter hemostasis and promote thrombus formation [5, 6, 7].

Objective – to identify the factors associated with an unfavorable prognosis in the early and long-term periods in patients with pulmonary embolism in the setting of cancer.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A prospective analysis was conducted on 108 patients with acute pulmonary embolism (PE) and verified oncologic disease who were treated at Kharkiv City Clinical Hospital No. 8 between January 1, 2018, and January 1, 2024. Among them, 10 patients (9.25%) had fatal outcomes. In all cases, the diagnosis of pulmonary embolism was confirmed by computed tomography (CT) or postmortem pathological examination in cases of death.

The assessment was performed considering risk factors for PE development and the probability of early mortality in accordance with the 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guidelines [8]. According to the study protocol, all patients underwent laboratory testing and ultrasound examination. Clinical and anamnestic data of the patients are presented in Table 1.

Transthoracic echocardiography was performed according to a standard protocol using an Acuson X300 US-PE system (Siemens, Germany) with a 3.5 MHz transducer. The protocol included measurement of the right and left atrial diameters (RA, LA), right ventricular (RV) size, left ventricular (LV) end-diastolic (EDD) and end-systolic diameters (ESD), LV ejection fraction (EF), and mean pulmonary artery pressure (mPAP).

Venous ultrasound examination was carried out using an S20Pro scanner to identify potential thrombotic sources. For confirmation of PE, multislice computed tomography (MSCT) pulmonary angiography was performed according to a standard protocol using a SOMATOM Definition AS 64 (Siemens, Germany) scanner with intravenous administration of 50 ml of the contrast agent Tomohexol 350.

Statistical analysis was conducted using Statistica 12.0 (StatSoft Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2013.

The frequencies of qualitative variables were expressed as absolute and relative values (%). Comparison of qualitative variables was performed using Pearson's χ^2 test. If the expected frequency in any group was less than 5, Fisher's exact test was applied; for frequencies between 5 and 10, the Yates-corrected χ^2 test was used.

Для оцінки впливу факторів ризику використовували уніваріантний та мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Уніваріантний аналіз застосовували для попередньої оцінки предикторів, мультіваріантна модель виявляє найбільш ефективні фактори ризику. Зв'язок між предикторами та результатом оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ, odds ratio) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (ДІ). Якість побудованих моделей перевіряли за допомогою статистики χ^2 та AUC (ДІ) та р-значень.

To assess the influence of risk factors, univariate and multivariate logistic regression analyses were performed. Univariate analysis was used for preliminary evaluation of predictors, while the multivariate model identified the most significant risk factors. The relationship between predictors and outcomes was expressed as odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs). The quality of the constructed models was evaluated using the χ^2 statistic, AUC (CI), and p-values.

РЕЗУЛЬТАТИ

Проведено порівняльну оцінку клініко-інструментальних та лабораторних даних хворих із тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на тлі раку в залежності від динаміки перебігу: поліпшення після лікування або смерті (табл. 1). Пацієнти з ТЕЛА були розподілені на 2 групи: до групи 1 увійшли 98 пацієнтів, які вижили, до групи 2 – 10 пацієнтів, які померли. Достовірно встановлено, що померлі хворі були похилого віку ($p < 0,026$), в анамнезі мали більший відсоток госпіталізації з приводу серцевої недостатності та фібриляції передсердь ($p < 0,0001$), також питома вага померлих хворих з серцевою недостатністю була більша ($p < 0,0032$), мали більше епізодів ліжкового режиму більше трьох діб в анамнезі ($p < 0,0001$), серед померлих частіше були хворі високого ризику ($p < 0,0111$). Значущої відмінності частоти та виразності інших факторів ризику між групами не виявлено.

RESULTS

A comparative evaluation of the clinical, instrumental, and laboratory data of patients with pulmonary embolism (PE) associated with cancer was performed depending on the disease outcome—improvement after treatment or death (Table 1).

Patients with PE were divided into two groups:

- Group I included 98 patients who survived,
- Group II included 10 patients who died.

It was found that deceased patients were significantly older ($p < 0.026$), had a higher rate of previous hospitalizations for heart failure and atrial fibrillation ($p < 0.0001$), and a greater prevalence of heart failure ($p < 0.0032$). They also had more frequent episodes of prolonged bed rest (over 3 days) in their medical history ($p < 0.0001$) and were more often classified as high-risk patients ($p < 0.0111$).

No statistically significant differences were found between the groups regarding the frequency or severity of other risk factors.

Таблиця 1. Загальна клінічна характеристика обстежених пацієнтів
Table 1. General clinical characteristics of the examined patients

	n = 108	N = 98	N = 10	p
Вік, років (M $\pm$ σ) / Age, years (M $\pm$ σ)	65,32 $\pm$ 10,78	65.48 $\pm$ 11.06	65.90 $\pm$ 8.54	0,9097
Стать, чоловіки/жінки, n (%) Sex, male/female, n (%)	44/64 (40,7/59,3)	40/58 (40,8/59,2)	4/6 (40/60)	0,9601
Переломи нижніх кінцівок, n (%) / Lower limb fractures, n (%)	2/1,9	2/2,0	0	0,8226
Протезування колінного чи стегнового суглобів, n (%) Knee or hip joint replacement, n (%)	2/1,9	1/1,0	1/10,0	0,1774
Госпіталізація з приводу СН або ФП (до 3 міс.), n (%) / Hospitalization due to heart failure (HF) or atrial fibrillation (AF) within 3 months, n (%)	1/0,93	10/1,0	7/70,0	0,0001
ІМ (до 3 міс.), n (%) / Myocardial infarction within 3 months, n (%)	5/4,6	5/5,1	0	0,6092
ВТЕ в анамнезі, n (%) / History of venous thromboembolism (VTE), n (%)	13/12,0	13/13,3	0	0,2610
Травма спинного мозку, n (%) / Spinal cord injury, n (%)	1/0,93	1/1,0	0	0,9074
Аутоімунні захворювання, n (%) / Autoimmune diseases, n (%)	4/3,7	3/3,1	1/10,0	0,3260
Гемотрансфузія, n (%) / Blood transfusion, n (%)	3/2,8	3/3,1	0	0,7450
ЦВК, n (%) / Central venous catheter (CVC), n (%)	4/4,6	4/4,1	0	0,6740
Хіміотерапія, n (%) / Chemotherapy, n (%)	23/21,3	22/20,4	9	0,3254
СН, n (%) / Heart failure (HF), n (%)	25/23,1	22/20,4	7/70,0	0,0032
Гормонотерапія, n (%) / Hormone replacement therapy, n (%)	2/1,9	2/2,0	0	0,8226
Інфекції, n (%) / Infections, n (%)	7/6,5	7/7,1	0	0,4962
Запальні захворювання кишківника, n (%) Inflammatory bowel disease, n (%)	4/3,7	4/4,1	0	0,9740
Паралітичний інсульт, n (%) / Paralytic stroke, n (%)	1/0,93	1/1,0	0	0,9074
Тромбоз поверхневих вен, n (%) / Superficial vein thrombosis, n (%)	19/17,6	19/17,6	0	0,1313
Тромбофілія, n (%) / Thrombophilia, n (%)	1/0,93	1/1,0	0	0,9074
Ліжковий режим >3 діб, n (%) / Bed rest >3 days, n (%)	7/6,5	7/7,1	8/80,0	0,0001
ЦД, n (%) / Diabetes mellitus (DM), n (%)	9/8,3	9/9,2	0	0,4023
АГ, n (%) / Arterial hypertension (AH), n (%)	40/37,0	34/34,7	6/60,0	0,1099

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

Похилий вік, n (%) / Elderly age, n (%)	44/40,7	42/42,9	8/80,0	0,0269
Лапароскопічні операції, n (%) / Laparoscopic surgery, n (%)	7/6,5	7/7,1	0	0,4962
Ожиріння, n (%) / Obesity, n (%)	29/26,9	27/27,6	3/30,0	0,5628
Варикозне розширення вен, n (%) / Varicose veins, n (%)	15/13,9	15/15,3	0	0,2086
Тромбози вен нижніх кінцівок, n (%) / Deep vein thrombosis of the lower limbs, n (%)	22/20,4	21/21,4	1/10,0	0,3527
Ризик – Групи ризику, n (%) / Risk – Risk group, n (%)				
Високий ризик / High risk	18/16,7	13/13,3	5/50,0	0,0111
Високий проміжний ризик / Intermediate-high risk	20/18,5	17/17,3	3/30,0	0,2730
Низький проміжний ризик / Intermediate-low risk	58/53,7	57/58,2	1/10,0	0,0040
Низький ризик / Low risk	12/11,1	11/11,2	1/10,0	0,6931

Примітки / Notes:

ІМ – інфаркт міокарда, ВТЕ – венозна тромбоемболія; ЦВК – центральний венозний катетер; СН – серцева недостатність, ДН – дихальна недостатність, АГ – артеріальна гіпертензія, ЦД – цукровий діабет, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – спрощений індекс тяжкості ТЕЛА (ризик смерті впродовж 30 днів залежно від кількості балів)

MI – myocardial infarction; VTE – venous thromboembolism; CVC – central venous catheter; HF – heart failure; R – respiratory failure; AH – arterial hypertension; DM – diabetes mellitus; PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) – pulmonary embolism severity index (30-day mortality risk based on the total score); sPESI (simplified Pulmonary Embolism Severity Index) – simplified pulmonary embolism severity index (30-day mortality risk based on the total score).

Аналіз розподілу локалізацій раку (рис. 1, 2) показав, що серед пацієнтів з онкопатологією та ТЕЛА, які померли, найчастіше виявлялися пухлини грудної залози (50%) та передміхурової залози (20%). Це може бути пов'язано з більшою поширеністю цих локалізацій раку в структурі злоякісних пухлин. Локалізації раку, такі як матка та яєчники, шлунок і нервова система, у досліджуваній групі мали однаковий вплив (10%) на рівень летальності. Інші локалізації онкології достовірно не впливали на смертність.

При проведенні уніваріативного логістичного аналізу було встановлено, що наявність серцевої недостатності (СН) у хворих з ТЕЛА на тлі онкологічного процесу асоціювалася з достовірним підвищенням ризиком летального наслідку ($p < 0,030$), а також зниження рівня систолічного артеріального тиску ($p < 0,007$) супроводжувалося зростанням імовірності смерті. Показники віку (як кількісний, так і категоріальний «похилий вік») та частота серцевих скорочень мали тенденцію до асоціації з летальністю, однак не досягли статистичної значущості. Інші фактори, такі як ураження

Analysis of cancer localization distribution (Fig. 1, Fig. 2) showed that among patients with cancer and pulmonary embolism (PE) who died, the most frequent tumor sites were the breast (50%) and prostate (20%). However, this may be related to the higher prevalence of these cancer localizations in the general structure of malignant neoplasms. Cancer sites such as the uterus and ovaries, stomach, and nervous system each accounted for 10% of mortality in the studied group. Other cancer localizations did not have a statistically significant effect on mortality.

During univariate logistic regression analysis, it was found that the presence of heart failure (HF) in patients with pulmonary embolism (PE) on the background of cancer was significantly associated with an increased risk of mortality ($p < 0.030$). Additionally, a decrease in systolic blood pressure ($p < 0.007$) was accompanied by an increased likelihood of death. Age indicators (both as a continuous variable and the categorical «elderly» variable) and heart rate showed a trend toward association with mortality but did not reach statistical significance.

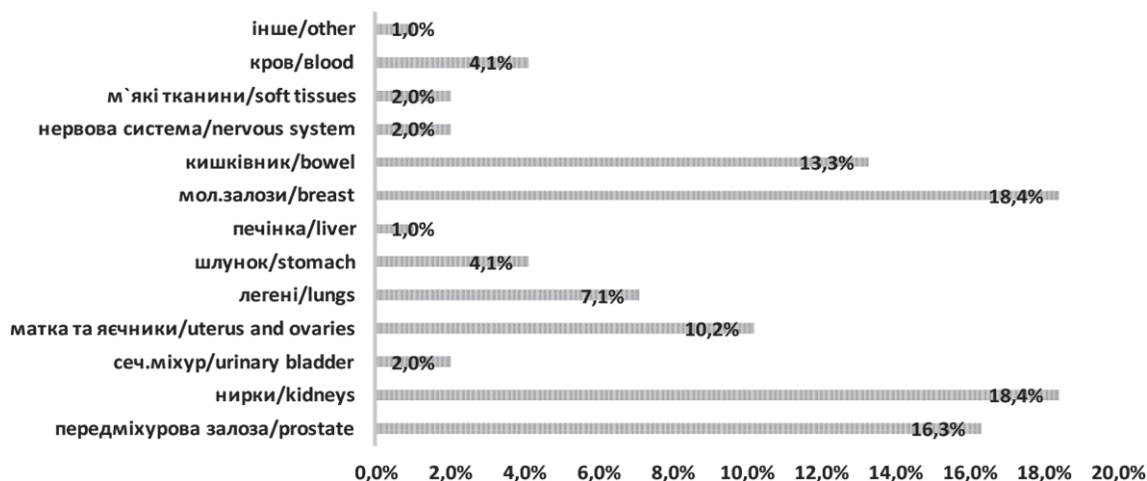


Рис.1. Локалізація раку в групі хворих, які померли
Fig. 1. Cancer localization in the deceased group

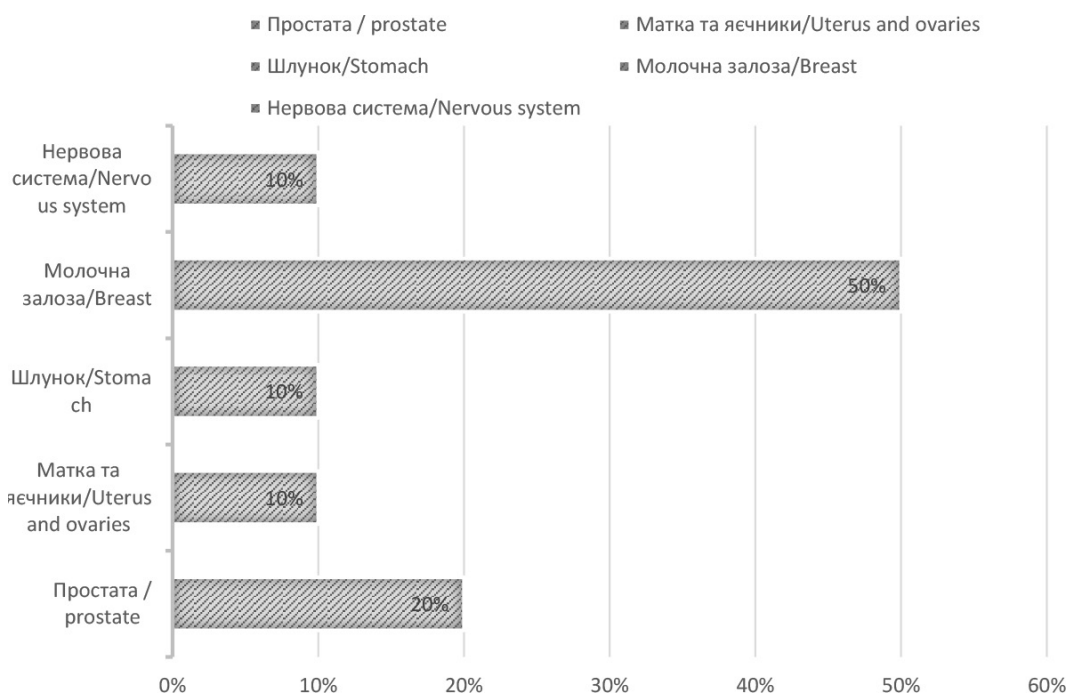


Рис.2. Локалізація раку в групі без летальності
Fig. 2. Cancer localization in the non-fatality group

нервової системи, локалізація пухлини у грудної залози, ожиріння та стать, не виявили достовірного впливу на ризик летального наслідку, що можливо пов'язано з недостатньою кількістю хворих у підгрупах в залежності від локалізації (табл. 2).

Other factors, such as nervous system involvement, tumor localization in the breast, obesity, and sex, did not demonstrate a significant impact on mortality risk, which may be related to the insufficient number of patients in subgroups depending on tumor localization (Table 2).

Таблиця 2. Фактори, що впливають на летальність у хворих з ТЕЛА, на тлі онкологічного процесу
Table 2. Factors affecting mortality in patients with pulmonary embolism on the background of cancer

Залежна складова: летальність / Dependent variable: mortality				
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2 = 36,001$; $P < 0,0001$) AUC = 0,965 (0,895-0,994) / Univariate logistic regression analysis				
Показники / Indicators	β -коефіцієнт β -coefficient	ВШ / OR	95% ДІ / CI	p
Нервова система / Nervous system	3,190	24,298	0,387 – 1525,474	0,131
Грудна залоза / Breast	-0,342	0,711	0,036 – 13,893	0,822
СН та ДН / Heart and respiratory failure	3,561	35,201	1,409 – 879,320	0,030
Ожиріння / Obesity	2,169	8,749	0,477 – 160,248	0,144
САТ / Systolic blood pressure	-0,091	0,913	0,855 – 0,975	0,007
ЧСС / Heart rate	0,052	1,053	0,988 – 1,121	0,108
Похилий вік / Elderly age	5,593	268,63	0,360 – 201,049	0,097
Стать / Sex	-0,321	0,725	0,041 – 12,804	0,827
Вік / Age	-0,203	0,816	0,650 – 1,024	0,079

Примітки / Notes:

СН – серцева недостатність, ДН – дихальна недостатність, САТ – систолічний артеріальний тиск, ЧСС – частота серцевих скорочень.
HF – heart failure; RF – respiratory failure; SBP – systolic blood pressure; HR – heart rate.

ОБГОВОРЕННЯ

Останніми роками активно вивчається проблема ТЕЛА на фоні раку, а саме несприятливі фактори, які впливають на летальність пацієнтів [14,15].
Результати нашого дослідження демонструють, що летальність пацієнтів із ТЕЛА на фоні онкологічного

DISCUSSION

In recent years, the problem of pulmonary embolism in the setting of cancer has been actively investigated, particularly the adverse factors influencing patient mortality [14,15].

процесу, асоційована з низкою клінічних факторів, серед яких виділяються похилий вік, наявність серцевої недостатності, тривалий ліжковий режим та гемодинамічна нестабільність (низький систолічний артеріальний тиск). Це узгоджується з даними сучасних реєстрів та метааналізів, які підтверджують, що коморбідні стани, зокрема серцево-судинні, значно підвищують ризик смерті у пацієнтів з ТЕЛА та активним онкологічним процесом [7, 9, 11, 12].

Також наші результати демонструють, що пацієнти, які померли, мали більшу частоту попередніх госпіталізацій через серцеву недостатність та фібриляцію передсердь. Це відповідає сучасним даним, які підкреслюють роль кардіометаболічних коморбідностей у прогнозі онкопацієнтів з ТЕЛА [12]. Подібно до дослідження Kobayashi H та співавт., тривалий ліжковий режим понад 3 доби був потужним негативним прогностичним фактором [14].

Уніваріативний аналіз підтвердив значимість серцевої недостатності та гемодинамічної нестабільності (низький систолічний артеріальний тиск) як предикторів летальності. Це узгоджується із сучасними керівництвами Європейського товариства кардіологів та ERS, де гемодинамічна нестабільність розглядається як ключовий маркер високого ризику смерті при ТЕЛА [8].

Локалізація пухлини, як показали наші дані, не впливала достовірно на летальність, хоча у померлих частіше зустрічалися рак грудної залози та передміхурової залози. Подібні висновки отримані у реєстрових дослідженнях, де тип пухлини впливає на ризик ВТЕ, проте летальність частіше визначається коморбідностями та загальним станом пацієнта [1, 3, 7, 9, 11].

Для більш точної стратифікації ризику сучасні рекомендації ESC/ERS рекомендують використовувати спеціальні шкали, такі як PESI та sPESI, які інтегрують гемодинамічні показники, коморбідність та вікові характеристики. У поєднанні з клінічними та інструментальними даними ці шкали дозволяють виділити пацієнтів високого ризику, для яких показане інтенсивніше лікування та спостереження [6, 8, 15].

Отже, отримані результати підкреслюють, що при оцінці прогнозу пацієнтів з ТЕЛА на фоні онкології, слід враховувати не лише характер пухлини, але й наявність серцево-судинних захворювань, гемодинамічний стан, тривалість імобілізації та стратифікацію за шкалами ризику. Такі фактори можуть слугувати для індивідуалізації лікування, включаючи вибір антикоагулянтної терапії та інтенсивності спостереження [1, 6, 10, 15].

ВИСНОВКИ

Чинниками, що пов'язані з госпітальною летальністю у хворих ТЕЛА на тлі онкологічного процесу, є наявність серцевої та дихальної недостатності ($p = 0,030$) та зниження систолічного артеріального тиску при госпіталізації ($p = 0,007$).

Достовірного впливу локалізації злоякісного процесу на ризик госпітальної смерті при ТЕЛА не виявлено, але ці данні слід перевірити на більшій вибірці пацієнтів.

The results of our study demonstrated that mortality in patients with pulmonary embolism associated with malignancy was linked to several clinical factors, including advanced age, the presence of heart failure, prolonged bed rest, and hemodynamic instability (low systolic blood pressure). These findings are consistent with data from contemporary registries and meta-analyses showing that comorbid conditions, especially cardiovascular diseases, significantly increase the risk of death in patients with pulmonary embolism and active cancer [7, 9, 11, 12].

Our findings also showed that patients who died had a higher frequency of prior hospitalizations due to heart failure and atrial fibrillation. This is in agreement with current evidence highlighting the role of cardiometabolic comorbidities in determining prognosis in cancer patients with pulmonary embolism [12]. Similar to the study by Kobayashi H et al., prolonged bed rest exceeding 3 days was identified as a strong negative prognostic factor [14].

Univariate analysis confirmed the significance of heart failure and hemodynamic instability (low systolic blood pressure) as predictors of mortality. This aligns with the current guidelines of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, where hemodynamic instability is considered a key marker of high mortality risk in pulmonary embolism [8].

According to our data, tumor localization did not have a statistically significant impact on mortality, although breast and prostate cancers were more frequently observed among deceased patients. Similar conclusions have been reported in registry studies, indicating that while tumor type affects the risk of venous thromboembolism, mortality is more often determined by comorbidities and overall patient condition [1, 3, 7, 9, 11].

For more accurate risk stratification, current ESC/ERS guidelines recommend the use of specific risk scores such as PESI and sPESI, which integrate hemodynamic parameters, comorbidities, and age. Combined with clinical and instrumental data, these scales help identify high-risk patients who require more intensive treatment and monitoring [6, 8, 15].

Thus, the obtained results emphasize that prognostic assessment in patients with pulmonary embolism in the setting of cancer should consider not only tumor characteristics but also the presence of cardiovascular diseases, hemodynamic status, duration of immobilization, and risk stratification scores. These factors may guide individualized treatment strategies, including the choice of anticoagulant therapy and the intensity of follow-up [1, 6, 10, 15].

CONCLUSIONS

Factors associated with in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism (PE) on the background of cancer include the presence of cardiac and respiratory failure ($p = 0,030$), as well as decreased systolic blood pressure at the time of hospitalization ($p = 0,007$).

No significant impact of the tumor location on the risk of in-hospital death in patients with pulmonary embolism (PE) was found; however, these findings should be validated in a larger patient cohort.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., Gerotziakas G., Jara-Palomares L., Langer F., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023. Vol. 34, № 5. P. 452–467. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
2. Целуйко В.І., Яковлева Л.М., Сухова С.М., Радченко О.В. Чинники, що пов'язані з відновленням функції правого шлуночка хворих із тромбоемболією легеневої артерії при короткотривалому спостереженні. *Медицина невідкладних станів*. 2022. Т. 18, № 1. С. 42–47. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1457>
3. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997. Vol. 78, № 1. P. 117–120.
4. Gervaso L., Dave H., Khorana A.A. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. *JACC: CardioOncology*. 2021. Vol. 3, №2. P. 173–190
5. Catella-Chatron J., Merah A., De Magalhaes E., Moulin N., Accassat S., Duvillard C., et al. Suspicion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in cancer patients. *Respiratory Medicine and Research*. 2019. Vol. 76. P. 34–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.08.002>
6. Целуйко В.І., Яковлева Л.М., Аскеров Р.Н., Курінна М.В., Харченко Л.В., Шило Н.Г. Стратифікація ризику несприятливого найближчого прогнозу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії високого ризику. *Медицина невідкладних станів*. 2023. Т. 19, № 5. С. 361–369. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>
7. Shalaby K., Kahn A., Silver E.S., Kim M.J., Balakumaran K., Kim A.S. Outcomes of acute pulmonary embolism in hospitalized patients with cancer. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022. Vol. 22, № 1. P. 11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01808-9>
8. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41, № 4. P. 543–603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
9. Liu J., Xu F., Zhang Z., Zhang Y., Zhen K., Lei J., et al. Comorbidities and high in-hospital mortality of cancer-associated pulmonary embolism: findings from a real-world registry study. *Chinese Medical Journal*. 2023. Vol. 136, № 16. P. 2005–2007. DOI: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002670>
10. Abdol Razak N.B., Jones G., Bhandari M., Berndt M.C., Metharam P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*. 2018. Vol. 10, № 10. 380. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
11. Zuin M., Nohria A., Henkin S., Krishnathasan D., Sato A., Piazza G. Pulmonary Embolism-Related Mortality in Patients With Cancer. *JAMA Network Open*. 2025. Vol. 8, № 2. P. e2460315. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60315>
12. Zullig L. L., Sung A. D., Khouri M. G., Jazowski S., Shah N. P., Sitlinger A., et al. Cardiometabolic comorbidities in cancer survivors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC: CardioOncology*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 149–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.005>
13. Delluc A., Pradier M., Siegal D.M., Le Gal G., Carrier M., Wang T.F. Outpatient management of cancer-associated pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2025. Vol. 65, № 4. P. 2401596. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01596-2024>
14. Kobayashi H., Oyama Y., Ikeda S. Short- and Long-Term Prognosis in Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism With Unresectable or Metastatic Malignancies: The Role of Performance Status. *Cureus*. 2024. Vol. 16, № 7. P. e65795. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.65795>
15. Li X., Hu Y., Lin P., Zhang J., Tang Y., Yi Q., et al. Comparison of Different Clinical Prognostic Scores in Patients with Pulmonary Embolism and Active Cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 121, № 6. P. 834–844. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1355-3549>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Ретроспективний та одноцентровий характер не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки (n = 108) обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації

REFERENCES

1. Falanga A., Ay C., Di Nisio M., Gerotziakas G., Jara-Palomares L., Langer F., et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Annals of Oncology*. 2023;34(5):452–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
2. Tselyuko VY, Yakovleva LM, Sukhova SM, Radchenko OV. Factors related to the improvement of the right ventricular function in patients with pulmonary embolism at short-term follow-up. *Emergency Medicine*. 2022;8(1):42–7. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.18.1.2022.1457>
3. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78(1):117–20.
4. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. Venous and arterial thromboembolism in patients with cancer. *JACC: CardioOncology*. 2021;3(2):173–90
5. Catella-Chatron J, Merah A, De Magalhaes E, Moulin N, Accassat S, Duvillard C, et al. Suspicion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism in cancer patients. *Respiratory Medicine and Research*. 2019;76:34–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2019.08.002>
6. Tselyuko VY, Yakovleva LM, Askierov RN, Kurinna MV, Kharchenko LV, Shylo NG. Risk stratification of poor short-term prognosis in patients with high-risk pulmonary embolism. *Emergency Medicine (Ukraine)*. (in Ukrainian). 2023;19(5):361–9. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.5.2023.1612>
7. Shalaby K, Kahn A, Silver ES, Kim MJ, Balakumaran K, Kim AS. Outcomes of acute pulmonary embolism in hospitalized patients with cancer. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022;22(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12890-021-01808-9>
8. Konstantinides S, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2020;41(4):543–603. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
9. Liu J, Xu F, Zhang Z, Zhang Y, Zhen K, Lei J, et al. Comorbidities and high in-hospital mortality of cancer-associated pulmonary embolism: findings from a real-world registry study. *Chinese Medical Journal*. 2023;136(16):2005–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002670>
10. Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, Berndt MC, Metharam P. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers*. 2018;10(10):380. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10100380>
11. Zuin M, Nohria A, Henkin S, Krishnathasan D, Sato A, Piazza G. Pulmonary Embolism-Related Mortality in Patients With Cancer. *JAMA Network Open*. 2025;8(2):e2460315. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.60315>
12. Zullig LL, Sung AD, Khouri MG, Jazowski S, Shah NP, Sitlinger A, et al. Cardiometabolic comorbidities in cancer survivors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC: CardioOncology*. 2022;4(2):149–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.005>
13. Delluc A, Pradier M, Siegal DM, Le Gal G, Carrier M, Wang TF. Outpatient management of cancer-associated pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2025;65(4):2401596. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01596-2024>
14. Kobayashi H, Oyama Y, Ikeda S. Short- and Long-Term Prognosis in Hemodynamically Stable Pulmonary Embolism With Unresectable or Metastatic Malignancies: The Role of Performance Status. *Cureus*. 2024;16(7):e65795. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.65795>
15. Li X, Hu Y, Lin P, Zhang J, Tang Y, Yi Q, et al. Comparison of Different Clinical Prognostic Scores in Patients with Pulmonary Embolism and Active Cancer. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(6):834–44. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1355-3549>

Limitations of the Study

The authors acknowledge that the present study has several limitations related to its design and implementation. The retrospective and single-center nature of the study does not allow for causal inferences and carries a risk of selection bias and residual confounding, despite the use of approaches aimed at controlling confounding factors. The sample size and composition (n = 108) limit the precision of the estimates and the generalizability of the results, particularly considering the

пацієнтів і практик надання допомоги в Україні, попри використання багатфакторних моделей. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, за можливості застосовано засліплення, виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень з обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях доцільно розширити когорту пацієнтів для підтвердження отриманих результатів та перевірки їхньої репрезентативності.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації. 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. 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 № 13 від 01 листопада 2023 р.). Направлення досліджень отримано інформовану згоду батьків/опікунов дітей віком до 14 років та згоду дітей віком старше 14 років.

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.

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 кардіології, лабораторної та функціональної

specific features of patient referral pathways and healthcare practices in Ukraine, despite the application of multivariable models. To minimize potential influences, measurements were standardized, evaluators were trained, blinding was applied where feasible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the conclusions is context-dependent; confirmation requires prospective multicenter studies with justified power calculation, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

Prospects for Further Research

Future studies should expand the patient cohort to confirm the obtained results and assess their representativeness.

Conflict of interest

The authors of the manuscript explicitly declare that there is no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that the study was conducted using data from primary medical records. The research was carried out in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, the Directive 86/609/EEC of the European Society 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. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Medical Faculty of the V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Extract from Protocol No. 13 dated November 1, 2023). Informed consent was obtained from the parents/guardians of children under the age of 14 and from the children themselves aged over 14 years.

Use of Artificial Intelligence

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

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly confirm that this work is based on the results of their own clinical studies, which were systematized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated patient indicators, laboratory results, protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are preserved in the research group's archive and may be provided upon to confidentiality requirements and ethical standards.

Funding information

The article is a fragment of the planned research project of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional

діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-анатомічні та терапевтичні особливості тромбоемболії легеневої артерії у онкологічних хворих», термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор медичних наук, професор В.Й. Целуйко.

Diagnostics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, entitled «Clinical, anatomical and therapeutic features of pulmonary embolism in cancer patients», study period: 2022–2026; project supervisor – Head of the Department, Doctor of Medical Sciences, Professor V.Y. Tseluyko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

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; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: viratseluyko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 382-44-22

Внесок автора: написання та редагування статті; остаточне затвердження статті.

Шило Неля Григорівна – аспірант кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: nellashilo@karazin.ua
моб.: +38 (098) 465-6181

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics 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: viratseluyko@karazin.ua

tel.: +38 (050) 382-44-22

Author contribution: manuscript writing and editing; final approval of the article.

Shylo Nelya Hryhorivna – Postgraduate Student of the Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics 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: nellashilo@karazin.ua

tel.: +38 (098) 465-61-81

Author contribution: data processing and analysis, manuscript writing and editing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
11.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-06>
УДК: 616-006.311:616.5-053



Лікування гемангіом у дітей шляхом лазерної коагуляції

Полковнікова К.В., [ID](https://orcid.org/0009-0005-2601-9943) <https://orcid.org/0009-0005-2601-9943>, e-mail: kate_polkovnikova@icloud.com
Коноплицький В.С., [ID](https://orcid.org/0000-0001-9525-1547) <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
Фоміна Л.В., [ID](https://orcid.org/0000-0002-1695-3442) <https://orcid.org/0000-0002-1695-3442>, e-mail: fomina@vnmv.edu.ua
Коробко Ю.Є., [ID](https://orcid.org/0000-0002-3299-878X) <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова
Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна

Treatment of hemangiomas in children by laser coagulation

Polkovnikova K.V., [ID](https://orcid.org/0009-0005-2601-9943) <https://orcid.org/0009-0005-2601-9943>, e-mail: kate_polkovnikova@icloud.com
Konoplytskyi V.S., [ID](https://orcid.org/0000-0001-9525-1547) <https://orcid.org/0000-0001-9525-1547>, e-mail: vkonoplytsky@gmail.com
Fomina L.V., [ID](https://orcid.org/0000-0002-1695-3442) <https://orcid.org/0000-0002-1695-3442>, e-mail: fomina@vnmv.edu.ua
Korobko Yu.Ye., [ID](https://orcid.org/0000-0002-3299-878X) <https://orcid.org/0000-0002-3299-878X>, e-mail: lundqist@gmail.com

National Pirogov Memorial Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine

Ключові слова:

судинна пухлина, гемангіома, діти, хірургічна інтервенція, алгоритм лікування, динамічне спостереження, лазерне опромінення.

Для кореспонденції:

Коробко Юрій Євгенійович
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, кафедра дитячої хірургії; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21000;
e-mail: lundqist747@gmail.com

© Полковнікова К.В.,
Коноплицький В.С.,
Фоміна Л.В., Коробко Ю.Є., 2025

РЕЗЮМЕ

Вступ. Гемангіоми шкіри у дітей є поширеною формою судинної патології, яка може супроводжуватися функціональними порушеннями, формуванням стійких косметичних дефектів та зниженням психологічного благополуччя. Незважаючи на широке впровадження лазерних методів лікування, питання оптимального вибору терапевтичної тактики з урахуванням клінічної форми ураження та впливу лікування на якість життя дітей залишається недостатньо стандартизованим.

Мета роботи – оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікування гемангіом у дітей із застосуванням лазерної коагуляції шляхом порівняльного аналізу результатів терапії та оцінки динаміки фізичного та психологічного компонентів якості життя пацієнтів за допомогою опитувальників.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективне порівняльне когортне дослідження за участю 87 дітей із поверхневими гемангіомами та резидуальними шкірними змінами. Пацієнтів поділено на групу порівняння, проліковану без використання лазерної коагуляції, та групу дослідження, в якій лікування здійснювали відповідно до розробленого алгоритму із застосуванням лазерної коагуляції. Оцінювання якості життя проводили шляхом анкетування батьків до початку лікування та після його завершення з використанням стандартизованого опитувальника фізичного та психологічного здоров'я.

Результати. У пацієнтів групи дослідження досягнуто повної регресії судинних утворень або мінімальних залишкових змін, що не потребували подальшого втручання. Аналіз фізичного компонента якості життя показав зіставлювані значення між групами за більшістю шкал, за винятком загального стану здоров'я, який у групі дослідження був вищим на 29,6 бала. Найбільш виражені відмінності встановлено у психологічному компоненті. У дітей, пролікованих за алгоритмом із використанням лазерної коагуляції, життєва активність була вищою у 1,59 раза, соціальне функціонування – у 1,66 раза, рольове емоційне функціонування – майже у 2,2 раза, а показник психічного здоров'я – у 1,66 раза порівняно з групою порівняння. Це свідчить про суттєве покращення емоційного стану та соціальної адаптації пацієнтів.

Отримані результати підтверджують доцільність диференційованого підходу до лікування гемангіом у дітей із урахуванням локалізації, клінічного перебігу та наявності залишкових змін. Включення лазерної коагуляції до алгоритму лікування дозволяє не лише досягти стабільного клінічного ефекту, але й зменшити ризик формування стійких косметичних дефектів, що має вирішальне значення для психологічного благополуччя дитини.

Висновки. Запропонований алгоритм лікування гемангіом із використанням лазерної коагуляції забезпечує вищу ефективність терапії та достовірне покращення якості життя дітей, насамперед за рахунок позитивного впливу на психологічний компонент здоров'я.

Для цитування:

Полковникова К.В., Коноплицький В.С., Фомина Л.В., Коробко Ю.Є. Лікування гемангіом у дітей шляхом лазерної коагуляції. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1004-1022. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-06>

Keywords:

vascular tumor, hemangioma, children, surgical intervention, treatment algorithm, dynamic observation, laser irradiation.

For correspondence:

Korobko Yuriy Yevheniiovych
National Pirogov Memorial Medical
University of the Ministry of Health
of Ukraine, Department of Pediatric
Surgery;
56 Pirogov Str., Vinnytsya, Ukraine,
21000;
e-mail: lundqist747@gmail.com

© Polkovnikova K.V., Konopliyskyi V.S.,
Fomina L.V., Korobko Yu.Ye., 2025

RESUME

Background. Cutaneous hemangiomas in children represent a common form of vascular pathology that may be associated with functional impairments, the development of persistent cosmetic defects, and a decline in psychological well-being. Despite the widespread implementation of laser treatment modalities, the optimal selection of therapeutic strategies considering the clinical form of the lesion and the impact of treatment on children's quality of life remains insufficiently standardized.

Purpose – to evaluate the effectiveness of the implemented treatment algorithm for hemangiomas in children using laser coagulation through a comparative analysis of therapeutic outcomes and an assessment of changes in the physical and psychological components of patients' quality of life based on questionnaire data.

Materials and Methods. A retrospective comparative cohort study was conducted involving 87 children with superficial hemangiomas and residual cutaneous changes. Patients were divided into a comparison group treated without laser coagulation and a study group in which treatment was carried out according to the developed algorithm incorporating laser coagulation. Quality of life was assessed by parent-reported questionnaires administered before treatment initiation and after treatment completion using a standardized instrument for evaluating physical and psychological health.

Results. In patients of the study group, complete regression of vascular lesions or minimal residual changes not requiring further intervention was achieved. Analysis of the physical component of quality of life demonstrated comparable values between the groups across most scales, with the exception of general health status, which was higher in the study group by 29.6 points. The most pronounced differences were observed in the psychological component. In children treated according to the algorithm incorporating laser coagulation, vitality was higher by a factor of 1.59, social functioning by 1.66, role emotional functioning by nearly 2.2, and mental health by 1.66 compared with the comparison group. These findings indicate a substantial improvement in emotional state and social adaptation among patients.

The obtained results support the appropriateness of a differentiated approach to the treatment of hemangiomas in children, taking into account lesion localization, clinical course, and the presence of residual changes. Incorporation of laser coagulation into the treatment algorithm enables not only the achievement of stable clinical outcomes but also a reduction in the risk of persistent cosmetic defects, which is critically important for a child's psychological well-being.

Conclusions. The proposed treatment algorithm for hemangiomas incorporating laser coagulation ensures higher therapeutic efficacy and a statistically significant improvement in children's quality of life, primarily due to its positive impact on the psychological component of health

For citation:

Polkovnikova KV, Konopliyskyi VS, Fomina LV, Korobko YuYe. Treatment of hemangiomas in children by laser coagulation. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(6(57)):1004–1022. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-06>

ВСТУП

Судинні ураження шкіри становлять одну з найпоширеніших проблем сучасної педіатрії. До цієї групи патологій належать гемангіоми (зокрема інфантильні), які характеризуються доброякісним розростанням ендотеліальних клітин, а також судинні мальформації – вроджені стійкі аномалії розвитку кровоносних і/або лімфатичних судин. Вказані стани мають принципові відмінності у клінічному перебігу, прогнозі, діагностичному підході та методах лікування. На початку 1990-х років R.R. Anderson і J. Parris сформулювали концепцію селективного фототермолізу, що стала основою сучасних технологій лікування судинних дефектів шкіри [1]. Її сутність полягає у прицільному

INTRODUCTION

Vascular lesions of the skin are one of the most common problems of modern pediatrics. This group of pathologies includes hemangiomas (in particular infantile), which are characterized by benign proliferation of endothelial cells, as well as vascular malformations – congenital persistent anomalies of the development of blood and/or lymphatic vessels. These conditions have fundamental differences in clinical course, prognosis, diagnostic approach and treatment methods. In the early 1990s, R.R. Anderson and J. Parris formulated the concept of selective photothermolysis, which became the basis of modern technologies for the treatment of vascular defects of the skin [1]. Its essence lies in targeted microsurgical influence

мікрохірургічному впливі за рахунок вибіркового поглинання імпульсного світлового випромінювання. Завдяки цьому відкрилися нові можливості для ефективної корекції різних форм дермальної судинної патології. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту джерело світла (лазер) повинно відповідати певним критеріям: довжина хвилі має максимально збігатися з піком поглинання світла оксигемоглобіном; тривалість імпульсу повинна бути коротшою за час теплопередачі від судини до навколишніх тканин. Такі умови забезпечують досягнення температури, необхідної для коагуляції судини-мішені, без надмірного перегрівання сусідніх структур, що дозволяє уникнути місцевих або системних ускладнень, зокрема косметичних дефектів. У нашій практиці застосування апаратів монохроматичного світла здійснювалося з урахуванням клінічних особливостей судинної патології, з особливим наголосом на тривалості імпульсу та потужності випромінювання. Підбір параметрів проводився з орієнтацією на відсутність стійкого ефекту «пурпури» після процедури, що свідчило про адекватне накопичення енергії в судині-мішені при збереженні охолодження між імпульсами – показник селективного впливу без пошкодження навколишніх тканин. У педіатричній практиці лазерна терапія застосовувалася у дітей із гемангіомами різної локалізації, а також у пацієнтів із залишковими проявами після системного лікування пропранололом [1, 2, 3].

Попри широке застосування лазерних технологій у лікуванні гемангіом у дітей, на сьогодні відсутній уніфікований алгоритм вибору терапевтичної тактики з урахуванням клінічної форми ураження та стадії процесу. Більшість досліджень зосереджені на клінічній ефективності лікування, тоді як вплив застосованих методів на якість життя пацієнтів, зокрема її психологічний компонент, залишається недостатньо вивченим. Це зумовлює необхідність проведення дослідження, спрямованого на оцінювання ефективності алгоритму лікування гемангіом у дітей із використанням лазерної коагуляції та його впливу на показники якості життя.

Мета роботи – оцінити ефективність впровадженого алгоритму лікування гемангіом у дітей із застосуванням лазерної коагуляції шляхом порівняльного аналізу результатів терапії та оцінки динаміки фізичного та психологічного компонентів якості життя пацієнтів за допомогою опитувальників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконано у форматі одноцентрового ретроспективного порівняльного когортного дослідження з аналізом послідовних клінічних випадків. Проаналізовано медичну документацію дітей із поверхневими гемангіомами зовнішньої локалізації, які проходили лікування у 2022 р. та завершили курс лікування не менше ніж три роки тому.

Джерела даних включали амбулаторні карти, результати додаткових інструментальних обстежень (ультразвукове дослідження з доплерографією, при показаннях – КТ або МРТ), протоколи лікувальних втручань та фотодокументацію. Оцінювання якості життя проводили шляхом анкетування батьків пацієнтів із використанням стандартизованого опитувальника

due to selective absorption of pulsed light radiation. This has opened up new opportunities for effective correction of various forms of dermal vascular pathology. To achieve an optimal therapeutic effect, the light source (laser) must meet certain criteria: the wavelength should coincide as much as possible with the peak of light absorption by oxyhemoglobin; the pulse duration should be shorter than the time of heat transfer from the vessel to the surrounding tissues. Such conditions ensure that the temperature necessary for coagulation of the target vessel is achieved without excessive overheating of neighboring structures, which allows avoiding local or systemic complications, including cosmetic defects. In our practice, the use of monochromatic light devices was carried out taking into account the clinical features of vascular pathology, with special emphasis on the pulse duration and radiation power. The selection of parameters was carried out with an orientation towards the absence of a persistent «purpura» effect after the procedure, which indicated adequate energy accumulation in the target vessel while maintaining cooling between pulses – an indicator of selective effect without damage to surrounding tissues. In pediatric practice, laser therapy has been used in children with hemangiomas of various locations, as well as in patients with residual manifestations after systemic treatment with propranolol [1, 2, 3].

Despite the widespread use of laser technologies in the treatment of hemangiomas in children, there is currently no unified algorithm for choosing therapeutic tactics, taking into account the clinical form of the lesion and the stage of the process. Most studies focus on the clinical effectiveness of treatment, while the impact of the methods used on the quality of life of patients, in particular its psychological component, remains insufficiently studied. This necessitates the need for a study aimed at assessing the effectiveness of the algorithm for treating hemangiomas in children using laser coagulation and its impact on quality of life indicators.

Objective – to assess the effectiveness of the implemented algorithm for treating hemangiomas in children using laser coagulation by comparative analysis of therapy results and assessment of the dynamics of the physical and psychological components of patients' quality of life using questionnaires.

MATERIALS AND METHODS.

The study was performed in the format of a single-center retrospective comparative cohort study with the analysis of consecutive clinical cases. The medical documentation of children with superficial hemangiomas of external localization who underwent treatment in 2022 and completed the course of treatment at least three years ago was analyzed.

Data sources included outpatient charts, results of additional instrumental examinations (ultrasound with Doppler, if indicated – CT or MRI), protocols of medical interventions and photo documentation. Quality of life assessment was performed by surveying the patients' parents using the standardized SF-36 questionnaire at two time points: before the start of treatment and after

SF-36 у двох часових точках: до початку лікування та після завершення курсу терапії, з фінальною перевіркою стабільності результату не раніше ніж через 6 місяців після завершення лікування. Для оцінки якості життя дітей застосовували опитувальник SF-36 у версії українською мовою, адаптованій для проксі-оцінки батьками чи опікунами. Питання охоплювали фізичне, емоційне та соціальне функціонування дитини. Результати трансформували за стандартною шкалою 0–100, де 100 відповідає найвищому рівню якості життя. Використання SF-36 у такому форматі дозволяло отримати порівняльні дані про динаміку якості життя до та після лікування у дітей.

Пацієнти розподілялися на дві когорти:

I група порівняння – діти, проліковані до впровадження розробленого алгоритму лікування без застосування лазерної коагуляції.

II група дослідження – пацієнти, які лікувалися після впровадження алгоритму з використанням лазерної коагуляції.

Критерії включення:

1. Діти, які завершили курс лікування понад три роки тому.
2. Пацієнти з поверхневими гемангіомами різних локалізацій та/або з резидуальними проявами після попереднього лікування.
3. Особи, що проходили терапію з використанням різних методів.

Критерій виключення:

Пацієнти, які завершили лікування менш ніж три роки тому.

Вибірка формувалася послідовно серед усіх доступних випадків медичної документації, які відповідали критеріям включення. Розмір вибірки визначали на основі мінімальної клінічно значущої зміни показника SF-36 (10 балів), стандартного відхилення 10, з потужністю дослідження 80 % та рівнем значущості $\alpha = 0,05$, виходячи з попередніх власних даних ($n = 87$).

Дослідження включало два часові етапи:

1. Використання стандартних методів лікування гемангіом.
2. Після впровадження розробленого алгоритму оптимальної терапевтичної тактики із застосуванням лазерної коагуляції.

Основна наукова гіпотеза передбачала, що показники динаміки якості життя дітей із поверхневими гемангіомами при застосуванні вдосконаленого підходу до лікування є вищими порівняно з традиційною терапевтичною тактикою.

РЕЗУЛЬТАТИ

Під час розробки програми лікування гемангіом (ГА) у дітей та визначення оптимального часу для її початку ми спиралися на практичні клінічні рекомендації Європейської експертної групи (2015 р.) та Американської академії педіатрії (2019 р.) [2, 3].

На нашу думку, одним із безпосередніх показань до початку терапії є відсутність ознак інволюції гемангіоми у віці 5–6 років, оскільки в таких випадках ймовірність її повного самостійного регресу є мінімальною.

Ключовим чинником, що зумовлює необхідність раннього початку лікування, ми вважаємо локалізацію

the end of the course of therapy, with a final check of the stability of the result no earlier than 6 months after the end of treatment. To assess the quality of life of children, the SF-36 questionnaire was used in the Ukrainian version, adapted for proxy assessment by parents or guardians. The questions covered the physical, emotional, and social functioning of the child. The results were transformed on a standard scale of 0–100, where 100 corresponds to the highest level of quality of life. Using the SF-36 in this format allowed for comparative data on the dynamics of quality of life in children before and after treatment.

Patients were divided into two cohorts:

Study group I – children treated before the implementation of the developed treatment algorithm without the use of laser coagulation.

Study group II – patients who were treated after the implementation of the algorithm using laser coagulation.

Inclusion criteria:

1. Children who completed treatment more than three years ago.
2. Patients with superficial hemangiomas of various locations and/or with residual manifestations after previous treatment.
3. Individuals who have undergone therapy using various methods.

Exclusion criterion:

Patients who completed treatment less than three years ago.

The sample was drawn sequentially from all available medical records that met the inclusion criteria. The sample size was determined based on a minimum clinically meaningful change in SF-36 score (10 points), a standard deviation of 10, with a power of 80% and a significance level of $\alpha = 0.05$, based on previous own data ($n = 87$).

The study included two time phases:

1. Using standard methods of treating hemangiomas.
3. After implementing the developed algorithm of optimal therapeutic tactics using laser coagulation.

The main scientific hypothesis predicted that the indicators of the dynamics of the quality of life of children with superficial hemangiomas when using an improved treatment approach are higher compared to traditional therapeutic tactics.

RESULTS

When developing a treatment program for hemangiomas (HA) in children and determining the optimal time for its initiation, we relied on practical clinical recommendations from the European Expert Group (2015) and the American Academy of Pediatrics (2019) [2, 3].

In our opinion, one of the immediate indications for starting therapy is the absence of signs of hemangioma involution at the age of 5–6 years, since in such cases the probability of its complete spontaneous regression is minimal.

утворення, особливо якщо воно розташоване у так званих критичних (життєво важливих) зонах тіла, які ми визначаємо як «червоні лінії» [4, 5, 6].

Так, приблизно у половини дітей із гемангіомами дихальних шляхів одночасно спостерігаються сегментарні нашірні гемангіоми в ділянці шиї та нижньої частини обличчя, що може бути прямим індикатором потенційної загрози життєво важливим функціям.

До інших функціонально значущих ризиків належать: утруднення процесу годування; офтальмологічні порушення, такі як косоокість, анізетропія або астигматизм; механічний птоз, який здатен швидко спричинити розвиток амбліопії.

Одним із ключових чинників, що зумовили зміну парадигми у визначенні показань до раннього початку лікування гемангіом (ГА), є ризик формування косметичних та анатомічних спотворень. Незважаючи на здатність гемангіом до природної інволюції, у значної частини пацієнтів після їх регресу залишаються рубцеві зміни шкіри, деформації та порушення нормальних анатомічних контурів. У зв'язку з цим ризики розвитку постійних дефектів, спричинених неконтрольованим ростом ГА, суттєво переважають над ризиками функціональних або життєво небезпечних ускладнень, що робить раннє втручання клінічно обґрунтованим [7, 8].

Наявність гемангіом шкіри може свідчити про структурні вади розвитку, які часто входять до складу комплексних синдромів, зокрема PHACES та LUMBAR. Останній, по суті, може розглядатися як аналог PHACES-синдрому, але для нижньої половини тіла.

Для LUMBAR-синдрому характерна наявність сегментарних гемангіом, що уражають шкіру попереково-крижової та/або промежнинної ділянки, з можливим поширенням на одну з нижніх кінцівок. У таких випадках часто спостерігаються аномалії росту кінцівки – як гіпоплазія, так і гіпертрофія. Гемангіоми при цьому синдромі, як правило, мають мінімальну тенденцію до проліферації, морфологічно представлені телеангіоектатичними плямами, які переважають над об'ємними поверхневими вузлами. Серед позашкірних проявів LUMBAR-синдрому найпоширенішою є мієлопатія, зокрема спинальний дизрафізм, що часто супроводжує такі дерматологічні зміни [9, 10, 11, 12].

У педіатричній практиці при лікуванні гемангіом (ГА) різної локалізації параметри лазерного впливу підбиралися індивідуально – з урахуванням анамнестичних даних, клінічних особливостей перебігу патології, анатомо-фізіологічних характеристик шкіри, зокрема її типу за класифікацією Т. Фіцпатріка [13, 14, 15].

Виходячи з цих принципів, для лазерного опромінення судинних утворень у дітей різного віку було обрано селективний імпульсний лазер VBeam Perfecta (Candela, USA) з довжиною хвилі 595 нм. Такий параметр забезпечує оптимальне проникнення світлового потоку в дерму без значних енергетичних втрат, що досягається завдяки мінімізації розсіювання випромінювання.

Терапевтичний ефект даного методу зумовлений проникненням світлових хвиль через епідерміс і вибірковою поглинанням енергії хроматофором-«мішенню» дерми, роль якого відіграють різні форми гемоглобіну, присутні в судинному руслі. Максимум поглинання світла

We consider the localization of the tumor to be a key factor determining the need for early treatment, especially if it is located in the so-called critical (vital) areas of the body, which we define as «red lines» [4, 5, 6].

Thus, approximately half of children with respiratory tract hemangiomas simultaneously have segmental cutaneous hemangiomas in the neck and lower face, which may be a direct indicator of a potential threat to vital functions.

Other functionally significant risks include: difficulty in feeding; ophthalmological disorders such as strabismus, anisometropia, or astigmatism; and mechanical ptosis, which can rapidly lead to the development of amblyopia.

One of the key factors that has led to a paradigm shift in the indication for early treatment of hemangiomas (HA) is the risk of cosmetic and anatomical disfigurement. Despite the ability of hemangiomas to naturally regress, a significant proportion of patients remain with scarring, deformities, and disruption of normal anatomical contours after their regression. Therefore, the risks of permanent defects caused by uncontrolled HA growth significantly outweigh the risks of functional or life-threatening complications, making early intervention clinically justified [7, 8].

The presence of skin hemangiomas may indicate structural malformations, which are often part of complex syndromes, in particular PHACES and LUMBAR. The latter, in fact, can be considered an analogue of PHACES syndrome, but for the lower half of the body.

LUMBAR syndrome is characterized by the presence of segmental hemangiomas affecting the skin of the lumbosacral and/or perineal region, with possible extension to one of the lower extremities. In such cases, limb growth abnormalities are often observed – both hypoplasia and hypertrophy. Hemangiomas in this syndrome, as a rule, have a minimal tendency to proliferation, morphologically represented by telangiectatic spots, which predominate over voluminous surface nodes. Among the extracutaneous manifestations of LUMBAR syndrome, the most common is myelopathy, in particular spinal dysraphism, which often accompanies such dermatological changes [9, 10, 11, 12].

In pediatric practice, when treating hemangiomas (HA) of various localization, the parameters of laser exposure were selected individually – taking into account anamnestic data, clinical features of the course of the pathology, anatomical and physiological characteristics of the skin, in particular its type according to the classification of T. Fitzpatrick [13, 14, 15].

Based on these principles, the selective pulsed laser VBeam Perfecta (Candela, USA) with a wavelength of 595 nm was chosen for laser irradiation of vascular formations in children of different ages. This parameter ensures optimal penetration of the light flux into the dermis without significant energy losses, which is achieved by minimizing radiation scattering.

The therapeutic effect of this method is due to the penetration of light waves through the epidermis and the selective absorption of energy by the chromatophore-«target» of the dermis, the role of which is played by various forms of hemoglobin present in the vascular bed. The maximum light absorption depends on the degree of saturation of hemoglobin with oxygen: for

залежить від ступеня насичення гемоглобіну киснем: для оксигемоглобіну він становить близько 577 нм, для карбоксигемоглобіну – приблизно 585 нм, тому довжина хвилі 595 нм є оптимальною, охоплюючи обидва піки.

Зазвичай діаметр світлової плями коливався у межах 10–12 мм, потужність випромінювання – від 9,5 до 12,5 Дж/см², а тривалість імпульсу становила 0,45–1,5 мс. Тривалість процедури варіювала від 10 до 30 хвилин, залежно від площі оброблюваної ділянки та клінічних характеристик ураження. Важливим візуальним критерієм ефективності впливу була поява пурпури в зоні опромінення, що свідчила про досягнення необхідного рівня коагуляції судин.

Кількість сеансів лазерної терапії становила від 1 до 8, а інтервали між процедурами визначалися індивідуально, відповідно до клінічної динаміки – у середньому від 4–6 тижнів до 3–6 місяців.

При використанні лазера на барвниках із ламповою накачкою VBeam Perfecta (Candela, USA) особливу увагу приділяли тривалості світлового імпульсу. Вона повинна бути меншою за час теплопередачі від судини-«мішені» до навколишніх тканин, що дозволяє досягти необхідного рівня температури для коагуляції судини без пошкодження прилеглих структур. Недотримання цього співвідношення може призвести до перегріву та порушення часу термічної релаксації, що, у свою чергу, спричиняє ураження навколишніх тканин або навіть прилеглих органів.

З огляду на критичне значення цього параметра, вибір характеристик так званого «ідеального джерела світла» безпосередньо залежав від тривалості імпульсу. Коротші імпульси застосовувалися при поверхневому розташуванні судинних утворень, структура яких, за результатами дерматоскопії, характеризувалася тонкими судинами. Такі гемангіоми зазвичай локалізувалися у верхніх шарах дерми й не виступали над її поверхнею. У подібних випадках тривалість імпульсу не перевищувала 0,9 мс (рис. 1).

oxyhemoglobin it is about 577 nm, for carboxyhemoglobin – about 585 nm, therefore the wavelength of 595 nm is optimal, covering both peaks.

Typically, the diameter of the light spot ranged from 10–12 mm, the radiation power from 9.5 to 12.5 J/cm², and the pulse duration was 0.45–1.5 ms. The duration of the procedure varied from 10 to 30 minutes, depending on the area of the treated area and the clinical characteristics of the lesion. An important visual criterion for the effectiveness of the effect was the appearance of purpura in the irradiation zone, which indicated the achievement of the required level of vascular coagulation.

Number of laser therapy sessions ranged from 1 to 8, and the intervals between procedures were determined individually, according to clinical dynamics – on average from 4–6 weeks to 3–6 months.

When using the lamp-pumped dye laser VBeam Perfecta (Candela, USA), special attention was paid to the duration of the light pulse. It should be less than the time of heat transfer from the «target» vessel to the surrounding tissues, which allows reaching the required temperature level for coagulation of the vessel without damaging the surrounding structures. Failure to comply with this ratio can lead to overheating and disruption of the thermal relaxation time, which, in turn, causes damage to the surrounding tissues or even adjacent organs.

Given the critical importance of this parameter, the choice of the characteristics of the so-called «ideal light source» directly depended on the pulse duration. Shorter pulses were used for superficial vascular lesions, the structure of which, according to the results of dermatoscopy, was characterized by thin vessels. Such hemangiomas were usually localized in the upper layers of the dermis and did not protrude above its surface. In such cases, the pulse duration did not exceed 0.9 ms (Fig. 1).

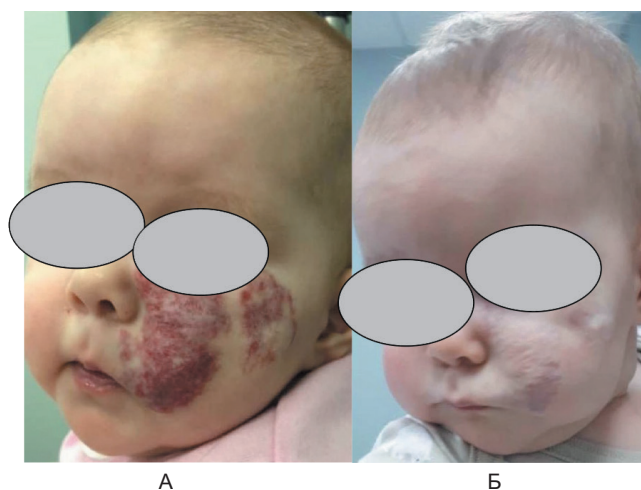


Рис. 1. Дитина Є. Діагноз: капілярна гемангіома лівої щоки. А – вік 4 місяці, загальний вигляд судинного утворення;

Б – вік 10 місяців, загальний вигляд лівої щоки через 2 місяці після закінчення лікування шляхом двоетапного лазерного опромінення судинного утворення апаратом VBeam Perfecta (Candela, USA) з параметрами: лінза – 7 мм, потужність – 11 Дж/см² та тривалість імпульсу – 0,85 мс

Fig. 1. Child E. Diagnosis: capillary hemangioma of the left cheek. A – age 4 months, general appearance of the vascular formation; B – age 10 months, general appearance of the left cheek 2 months after the end of treatment by two-stage laser irradiation of the vascular formation with the VBeam Perfecta device (Candela, USA) with parameters: lens – 7 mm, power – 11 J/cm² and pulse duration – 0.85 ms

При розташуванні/випинанні судинних утворень над загальною поверхнею (рельєфом) шкіри, що зазвичай були утворені більш крупними судинами та/або судинними формаціями, обирали тривалість імпульсу $> 1,0$ мс (рис. 2).

When vascular formations were located/protruded above the general surface (relief) of the skin, which were usually formed by larger vessels and/or vascular formations, a pulse duration of > 1.0 ms was chosen (Fig. 2).



Рис. 2. Пацієнтка Т., діагноз: капілярна гемангіома лівої щоки. А – вік 9 місяців, загальний вигляд судинного утворення лівої щоки без потенційних ознак до інволютивних змін; Б – вік 3 роки, загальний вигляд пацієнтки після закінчення лікування шляхом одноетапного лазерного опромінення судинного утворення апаратом VBeam Perfecta (Candela, USA) з параметрами: лінза – 7 мм, потужність – 11 Дж/см² та тривалість імпульсу – 1,3 мс.

Fig. 2. Patient T., diagnosis: capillary hemangioma of the left cheek. A – age 9 months, general appearance of the vascular formation of the left cheek without potential signs of involutive changes; B – age 3 years, general appearance of the patient after the end of treatment by single-stage laser irradiation of the vascular formation with the VBeam Perfecta device (Candela, USA) with parameters: lens – 7 mm, power – 11 J/cm² and pulse duration – 1.3 ms.

У дослідження було включено 36 дітей із гемангіомами різних анатомічних локалізацій (голова, тулуб, кінцівки тощо), для яких лазеротерапію було визначено як первинний та основний метод лікування судинних новоутворень. Під час застосування імпульсів із різною тривалістю експозиції потужність випромінювання могла залишатися незмінною незалежно від морфологічних особливостей судинних утворень. Ключовим клінічним критерієм адекватності індивідуального підбору параметрів лазерного впливу вважалася поява мінімальних проявів пурпури у зоні опромінення.

The study included 36 children with hemangiomas of various anatomical locations (head, trunk, limbs, etc.), for whom laser therapy was defined as the primary and main method of treatment of vascular neoplasms. When using pulses with different exposure durations, the radiation power could remain unchanged regardless of the morphological features of vascular lesions. The key clinical criterion for the adequacy of individual selection of laser exposure parameters was considered to be the appearance of minimal manifestations of purpura in the irradiation zone.

Лазеротерапія резидуальних явищ гемангіом шкіри у дітей

Іншим клінічним об'єктом для початку лікування є залишкові явища на місці спонтанно регресуючих, або під впливом попередніх різних методів лікування ГА, у вигляді ділянок гіпопигментації шкіри, телеангіоектазій, рубців, сполучнотканинних жирових відкладень, надлишку/анетодермії шкіри тощо.

Під нашим спостереженням знаходились 11 дітей із резидуальними явищами на шкірі, у чотирьох – залишки процесу спонтанної регресії тканини гемангіоми, а у 7 – залишкові явища на шкірі сформувались після системної терапії пропранололом.

Клінічний приклад. Батьки дитини М. уперше звернулися по медичну допомогу у віці дитини 2,5 місяці зі скаргами на наявність судинного утворення в ділянці зовнішнього носа з метою уточнення діагнозу та визначення подальшої тактики лікування. З анамнезу відомо, що з моменту народження у дитини спостерігалася судинна пляма, яка протягом перших 1–1,5 місяців характеризувалася швидким

Laser therapy of residual effects of skin hemangiomas in children

Another clinical object for initiating treatment is residual phenomena at the site of spontaneously regressing, or under the influence of previous various methods of treatment of HA, in the form of areas of skin hypopigmentation, telangiectasias, scars, connective tissue fat deposits, excess/anetodermia of the skin, etc.

We observed 11 children with residual skin lesions, four with remnants of the process of spontaneous regression of hemangioma tissue, and 7 with residual skin lesions formed after systemic therapy with propranolol.

Clinical example. Child M. first sought medical help at the age of 2.5 months with complaints of the presence of a vascular formation in the area of the external nose in order to clarify the diagnosis and determine further treatment tactics. From the anamnesis it is known that since birth the child had a vascular spot, which during the first 1–1.5 months was characterized by a rapid increase in size and an increase in color to dark red. The diagnosis was made: hemangioma of the external nose.

збільшенням розмірів і посиленням забарвлення до темно-червоного. Було встановлено діагноз: гемангіома зовнішнього носа.

Під час кардіологічного обстеження патологічних змін і функціональних відхилень не виявлено, проти-показань до призначення системної терапії неселек-тивним бета-блокатором не встановлено. Розпочато лікування пропранололом із поступовим підвищенням дози від 1 до 2 мг/кг на добу. Уже наступного дня після початку терапії зафіксовано позитивну динаміку у вигляді зменшення інтенсивності забарвлення геман-гіоми. Після завершення титрування дози пацієнтка в задовільному стані була виписана зі стаціонару для подальшого амбулаторного лікування із щомісячним кардіологічним контролем і корекцією дози препарату з метою моніторингу ефективності та безпеки терапії.

На тлі медикаментозного лікування процес інволюції гемангіоми продовжувався. У віці одного року спосте-рігалася виражена регресія утворення з переходом у стадію залишкових змін, що проявлялися у вигляді еритеми та телеангіоектазій у ділянці зовнішнього носа – на крилах, колюмелі з обох боків, кінчику, підкінчиківому заломленні та спинці носа. Курс лікування пропрано-лолом тривав 9,5 місяці і був завершений після досяг-нення стабільного клінічного ефекту. З огляду на наяв-ність помітних резидуальних змін на обличчі, дитині було рекомендовано проведення лазерної терапії.

У віці 1,5 року спостерігалися значні залишкові теле-ангіоектазії, що охоплювали майже всю поверхню шкіри зовнішнього носа, формуючи виражений косметичний дефект, який спричиняв психологічний дискомфорт у пацієнтки та занепокоєння з боку батьків (рис. 3).

During the cardiological examination, no pathological changes and functional abnormalities were detected, and no contraindications to the appointment of systemic therapy with a non-selective beta-blocker were established. Treatment with propranolol was started with a gradual increase in the dose from 1 to 2 mg/kg per day. The next day after the start of therapy, positive dynamics were recorded in the form of a decrease in the intensity of hemangioma staining. After completing the dose titration, the patient was discharged from the hospital in a satisfactory condition for further outpatient treatment with monthly cardiological monitoring and dose adjustment of the drug in order to monitor the effectiveness and safety of the therapy.

Against the background of drug treatment, the process of involution of hemangioma continued. At the age of one year, there was a pronounced regression of the formation with a transition to the stage of residual changes, which manifested themselves in the form of erythema and telangiectasias in the area of the external nose – on the wings, columella on both sides, tip, subtip refraction and dorsum of the nose. The course of treatment with propranolol lasted 9.5 months and was completed after achieving a stable clinical effect. Given the presence of noticeable residual changes on the face, the child was recommended to undergo laser therapy.

At the age of 1.5 years, significant residual telangiectasias were observed, covering almost the entire surface of the skin of the external nose, forming a pronounced cosmetic defect that caused psychological discomfort in the patient and concern on the part of the parents (Fig. 3).



Рис. 3. Дитина М., вік 1,5 р. Резидуальні зміни у вигляді телеангіоектазій в ділянці зовнішнього носа
Fig. 3. Child M., age 1.5 years. Residual changes in the form of telangiectasias in the area of the external nose

Батькам була запропонована корекція залишкових змін судинного новоутворення в ділянці носа шляхом лазерного опромінення, на яку вони погодились.

Дитині проведено курс лікування лазерним опро-мінням ділянки резидуальних змін у ділянці зовніш-нього носа, який складався з трьох сеансів (інтервали між сеансами складали 6 тижнів). Опромінювання виконувалось апаратом VBeam Perfecta (Candela, USA) з параметрами: лінза 7 мм, тривалість імпульсу 0,45 мс, потужність – 9,5 Дж/см² (рис. 4).

The parents were offered correction of residual changes in the vascular neoplasm in the nose area by laser irradiation, to which they agreed.

The child underwent a course of laser irradiation of the area of residual changes in the external nose, which consisted of three sessions (intervals between sessions were 6 weeks). Irradiation was performed using the VBeam Perfecta device (Candela, USA) with the following parameters: lens 7 mm, pulse duration 0.45 ms, power – 9.5 J/cm² (Fig. 4).



Рис. 4. Дитина М., вік 2,2 р. Діагноз: гемангіома зовнішнього носа на етапі лікування (резидуальні зміни в ділянці зовнішнього носа). Зовнішній вигляд після закінчення курсу лікування.
Fig. 4. Child M., age 2.2 years. Diagnosis: hemangioma of the external nose at the stage of treatment (residual changes in the external nose area). Appearance after the end of the course of treatment.

Отже, наведений фрагмент дослідження наочно підтверджує високу клінічну ефективність імпульсного лазерного випромінювання як у «первинному» лікуванні гемангіом у дітей, так і при усуненні залишкових проявів судинних утворень, що виникли після попередніх методів терапії або збереглися внаслідок спонтанної інволюції. Підсумовуючи результати даного розділу, доцільно сформулювати низку узагальнень. Передусім слід відзначити, що нині дедалі більше усвідомлюється негативний вплив видимих рубцевих змін і пігментних плям на якість життя, особливо якщо вони локалізуються на відкритих ділянках тіла чи в зонах підвищеної емоційної чутливості (обличчя, груди, геніталії тощо). Саме тому зростає потреба у вдосконаленні малоінвазивних технологій лікування судинних патологій шкіри в пацієнтів різного віку, кінцевою метою яких є покращення функціональних, естетичних і косметичних результатів.

У лікуванні пацієнтів важливою складовою є точний підбір параметрів лазерного впливу. Оптимальна тривалість одного сеансу становить 15–30 хвилин, що забезпечує ефективну дію випромінювання та мінімізує ризик ранніх чи відтермінованих ускладнень, пов'язаних із перегрівом здорових тканин, які згодом можуть формувати деформуючі рубці.

Серед параметрів генераторів монохроматичного світла визначальне значення мають тривалість імпульсу та інтенсивність випромінювання, які повинні забезпечувати коагуляцію цільової судини без формування вираженої пурпури. Такий підхід було реалізовано при лікуванні телеангіоектазій, розацеа та куперозу із застосуванням IPL-системи Stellar M22 Lumenis, що працювала з короткими імпульсами (до 10 мс) та високою потужністю випромінювання (16–18 Дж/см²). Для коагуляції розширених судин нижніх кінцівок, які мають більший діаметр, використовувався лазер ND:YAG 1064 нм із потужністю 160–170 Дж/см².

IPL-терапія реалізує декілька ключових ефектів: зменшення локального запалення, руйнування патологічно змінених судин і стимуляцію синтезу колагену. Основними перевагами методу є мінімальна інвазивність, короткий період відновлення та стійкий терапевтичний ефект.

Thus, the presented fragment of the study clearly confirms the high clinical effectiveness of pulsed laser radiation both in the «primary» treatment of hemangiomas in children and in the elimination of residual manifestations of vascular formations that have arisen after previous methods of therapy or have remained as a result of spontaneous involution. Summing up the results of this section, it is advisable to formulate a number of generalizations. First of all, it should be noted that today there is an increasing awareness of the negative impact of visible cicatricial changes and pigment spots on the quality of life, especially if they are localized on open areas of the body or in areas of increased emotional sensitivity (face, chest, genitals, etc.). That is why there is a growing need for improving minimally invasive technologies for the treatment of vascular pathologies of the skin in patients of different ages, the ultimate goal of which is to improve functional, aesthetic and cosmetic results.

An important component in the treatment of patients is the precise selection of laser exposure parameters. The optimal duration of one session is 15–30 minutes, which ensures the effective effect of radiation and minimizes the risk of early or delayed complications associated with overheating of healthy tissues, which can subsequently form deforming scars.

Among the parameters of monochromatic light generators, the pulse duration and radiation intensity are of decisive importance, which should ensure coagulation of the target vessel without the formation of pronounced purpura. This approach was implemented in the treatment of telangiectasias, rosacea and couperose using the Stellar M22 Lumenis IPL system, which worked with short pulses (up to 10 ms) and high radiation power (16–18 J/cm²). For coagulation of dilated vessels of the lower extremities, which have a larger diameter, a ND:YAG 1064 nm laser with a power of 160–170 J/cm² was used.

IPL therapy achieves several key effects: reducing local inflammation, destroying pathologically altered vessels, and stimulating collagen synthesis. The main advantages of the method are minimal invasiveness, short recovery period, and sustained therapeutic effect.

Unlike telangiectasias, rosacea or couperose, which are acquired in nature, lateral flame nevus is a congenital

На відміну від телеангіоектазій, розацеа чи куперозу, які мають набутий характер, латеральний полум'яний невус є вродженою судинною мальформацією, що зумовлена мутацією гена GNAQ і спричиняє надмірну активацію ендотелію капілярів, по суті наближаючись до форми гемангіоми. Лікування даної патології проводилося із застосуванням селективного імпульсного лазера VBeam Perfecta (Candela, USA) з довжиною хвилі 595 нм, короткою тривалістю імпульсу (1,5 мс) і потужністю 12,5 Дж/см². Тривалість одного сеансу не перевищувала 30 хвилин, а інтервал між процедурами становив близько 1,5 міс.

З урахуванням того, що у більшості дітей стан гемангіоми після 3–4-річного віку зазвичай істотно не поліпшується, ранній початок лікування сприяє зниженню ризику формування стійких косметичних дефектів і негативного впливу на самооцінку дитини. Якщо залишкові зміни розташовані у ділянках, що прикриваються одягом, корекція може бути менш терміновою; однак остаточне рішення щодо початку терапії приймається батьками, які іноді невиправдано відкладають лікування, очікуючи, що дитина згодом самостійно ухвалить рішення, особливо при незначних деформаціях шкіри.

Особливе значення має раннє втручання у випадках критичної локалізації гемангіом або відсутності тенденції до інволюції, що є несприятливим прогностичним чинником розвитку функціональних і косметичних ускладнень.

Первинна лазеротерапія гемангіом у дітей продемонструвала високу ефективність при використанні селективного імпульсного лазера VBeam Perfecta (Candela, USA) з довжиною хвилі 595 нм, що забезпечує оптимальне проникнення в дермальний шар без втрати енергії через розсіювання. Потужність випромінювання у межах 9,5–12,5 Дж/см² і тривалість імпульсів 0,45–1,5 мс підбиралися індивідуально, залежно від морфологічних характеристик судинного утворення та перебігу патологічного процесу.

Використання селективного імпульсного лазера виявилось також ефективним у корекції резидуальних змін шкіри після неповної регресії гемангіом або неефективності попередньої терапії. Під впливом лазерної енергії спостерігалось істотне зменшення проявів поверхневих телеангіоектазій як у періоді інволюції гемангіоми, так і після її завершення.

ОБГОВОРЕННЯ

Беручи до уваги результати, які були отримані у вищеописаних розділах роботи, нами розроблений протокол індивідуального підбору тактики ведення дітей різного віку із гемангіомами шкіри зовнішньої локалізації.

При цьому можливі клінічні сценарії перебігу патології, з якими може стикнутись фахівець при первинній консультації, нами були розділені на три групи, відповідно до ступеня тяжкості перебігу патології та клінічного стану пацієнта. В подальшому, відповідно до кожної із 3-х груп пацієнтів, нами розроблені загальні критерії та характеристики щодо конкретного рекомендованого методу лікування ГА у дітей (табл. 1).

vascular malformation caused by a mutation in the GNAQ gene and causes excessive activation of the capillary endothelium, essentially approaching the form of hemangioma. Treatment of this pathology was carried out using a selective pulsed laser VBeam Perfecta (Candela, USA) with a wavelength of 595 nm, a short pulse duration (1.5 ms) and a power of 12.5 J/cm². The duration of one session did not exceed 30 minutes, and the interval between procedures was about 1.5 months.

Given that most children do not usually improve significantly after the age of 3–4 years, early treatment can reduce the risk of permanent cosmetic defects and negative effects on the child's self-esteem. If the residual changes are located in areas covered by clothing, correction may be less urgent; however, the final decision to start therapy is made by the parents, who sometimes unreasonably postpone treatment, expecting the child to make their own decisions later, especially in the case of minor skin deformities.

Early intervention is of particular importance in cases of critical localization of hemangiomas or lack of a tendency to involution, which is an unfavorable prognostic factor for the development of functional and cosmetic complications.

Primary laser therapy of hemangiomas in children demonstrated high efficacy when using the selective pulsed laser VBeam Perfecta (Candela, USA) with a wavelength of 595 nm, which provides optimal penetration into the dermal layer without loss of energy due to scattering. Radiation power within 9.5–12.5 J/cm² and pulse duration of 0.45–1.5 ms were selected individually, depending on the morphological characteristics of the vascular formation and the course of the pathological process.

The use of selective pulsed laser has also been shown to be effective in correcting residual skin changes after incomplete regression of hemangiomas or failure of previous therapy. Under the influence of laser energy, a significant reduction in the manifestations of superficial telangiectasias was observed both during the period of hemangioma involution and after its completion.

DISCUSSION

Taking into account the results obtained in the above sections of the work, we have developed a protocol for individual selection of tactics for managing children with external skin hemangiomas in children of different ages.

At the same time, we divided the possible clinical scenarios of the course of pathology that a specialist may encounter during the initial consultation into three groups, according to the severity of the pathology and the clinical condition of the patient. Subsequently, for each of the 3 groups of patients, we developed general criteria and characteristics for a specific recommended method of treatment of HA in children (Table 1).

Таблиця 1. Алгоритм вибору методу лікування гемангіом зовнішньої локалізації в педіатричній популяції
Table 1. Algorithm for selecting a treatment method for externally localized hemangiomas in the pediatric population

Ступінь тяжкості клінічного перебігу / Severity of clinical course	I	II	III
Критерії розподілу по групам/ Grouping criteria	Локалізація ГА в некритичних ділянках, без загроз функціональних порушень. Стадія розвитку: стабілізації, спонтанної інволюції. Вік дитини: >6 міс/ Localization of HA in non-critical areas, without the threat of functional disorders. Stage of development: stabilization, spontaneous involution. Child's age: >6 months	Локалізація ГА в критичних та функціонально значимих ділянках. Стадія розвитку: будь-яка. Вік: будь-який. Розміри: не мають значення/ Critical and functionally significant areas. Development stage: any. Age: any. Dimensions: don't matter	Місцеві та/або загальні ускладнення перебігу ГА: швидкий ріст виразкування, коагулопатії, компресія оточуючих органів, некрози, вторинне інфікування, кровотечі тощо/ Local and/or general complications of the course of HA: rapid growth of ulceration, coagulopathy, compression of surrounding organs, necrosis, secondary infection, bleeding, etc.
Характеристика тяжкості клінічного стану пацієнта/ Characterization of the severity of the patient's clinical condition	Відсутність ризиків розвитку небажаних естетичних наслідків та життєво небезпечних ускладнень/ No risk of developing undesirable aesthetic consequences and life-threatening complications.	Наявність ризиків розвитку естетичних та/або функціональних наслідків. Присутність потенційних ризиків формування ускладнень, що можуть становити загрозу для життя пацієнтів/ The presence of risks of developing aesthetic and/or functional consequences. The presence of potential risks of developing complications that may pose a threat to the patients' lives.	Наявність прогностично несприятливих косметичних та функціональних розладів або загрозливих для життя станів будь-якого ступеня ризику / The presence of prognostically unfavorable cosmetic and functional disorders or life-threatening conditions of any degree of risk
Метод лікування ГА, що рекомендується до вибору/ The recommended treatment method for HA is	Динамічне спостереження/ Dynamic observation	I. Динамічне спостереження в стадії стабілізації, у віці пацієнта > 6 міс., та стадії спонтанної інволюції. II. Лікування у стадії проліферації 1. Медикаментозне: (пропранололтерапія, преднізолонтерапія). 2. Хірургічні методи: 2.1. Склероперапія. 2.2. Висічення (часткове або повне) 3. Лазерна коагуляція. Показання: - поверхневі ГА; - змішані ГА з метою впливу на їх поверхню, після інволюції підшкірної частини на більш ранніх етапах; - резидуальні прояви на шкірі внаслідок неповної спонтанної регресії або попередніх методів лікування. Протипоказання: - глибокі ГА без потенції до інволюції підшкірної частини; - змішані ГА до періоду спонтанної регресії їх підшкірного компонента; - наявність супутньої соматичної патології, при якій ризик проведення загальної анестезії значно перевищує користь від обраного методу лікування; - надмірна інсоляція протягом щонайменше 4-х останніх тижнів або застосування лікарських препаратів, що викликають фотосенсибілізацію. Для лазерної коагуляції ГА високоефективним є селективний імпульсний лазер VBeam Perfecta (Candela, USA) з довжиною хвилі 595 нм. Рекомендовані параметри лазера: діаметр світлової плями в межах 10–12 мм, рівні потужності	Динамічне спостереження не припустимо. Протипоказання до лазеротерапії: наявність гострих запальних процесів в ділянці променевого впливу, що планується / Dynamic observation is not allowed. Contraindications to laser therapy: the presence of acute inflammatory processes in the area of planned radiation exposure

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

		енергії від 9,5 до 12,5 Дж/см², тривалість коротких імпульсів від 0,45 до 1,5 мс. Короткі, до 0,9 мс, імпульси рекомендовані при поверхневій локалізації судинних утворень, що структурно, при дерматоскопії, представлені тонкими судинами, які не виступають над рівнем шкіри. При випинанні ГА, які утворені більшими в діаметрі судинами, над поверхню шкіри тривалість імпульсу >1,0 мс. Тривалість сеансу лазеротерапії 10 – 30 хв., кількість сеансів 1–8, середні інтервали між сеансами від 4 – 6 тижнів до 3 – 6 місяців. 4. Комбіновані методи лікування. Показання: неефективність проведення адекватного лікування ГА за допомогою монофакторного лікування, з огляду на вірогідність отримання незадовільних результатів порівняно із умовами комбінації методик. Протипоказання: прогностична «впевненість» у тому, що багатофакторний вплив здатен забезпечити такий самий результат, як і при більшій тривалості монофакторного впливу/ I. Dynamic observation in the stabilization stage, at the patient's age >6 months, and in the stage of spontaneous involution. II. Treatment in the proliferation stage 5. Medication: (propranolol therapy, prednisolone therapy). 6. Surgical methods: 6.1. Sclerotherapy. 6.2. Excision (partial or complete) 7. Laser coagulation. Showings: - surface HA; mixed HAs to affect their surface, after involution of the subcutaneous part at earlier stages; - Residual skin manifestations due to incomplete spontaneous regression or previous treatments. Contraindications: - deep HA without the potential for involution of the subcutaneous part; - mixed HAs until the period of spontaneous regression of their subcutaneous component; - the presence of concomitant somatic pathology, in which the risk of general anesthesia significantly exceeds the benefit of the chosen treatment method; - excessive sun exposure for at least the last 4 weeks or use of medications that cause photosensitivity. For laser coagulation of HA, the selective pulsed laser VBeam Perfecta (Candela, USA) with a wavelength of 595 nm is highly effective. Recommended laser parameters: diameter of the light spot within 10 – 12 mm, energy levels from 9.5 to 12.5 J/cm², duration of short pulses from 0.45 to 1.5 ms. Short pulses, up to 0.9 ms, are recommended for superficial localization of vascular formations, which structurally, during dermatoscopy, are represented by thin vessels that do not protrude above the skin level. For protrusion of HA, which are formed by vessels larger in diameter, above the skin surface, the pulse duration is >1.0 ms. Duration of laser therapy session 10 – 30 min., number of sessions 1 – 8, average intervals between sessions from 4 – 6 weeks to 3 – 6 months. 8. Combined treatment methods. Indications: ineffectiveness of adequate treatment of HA using monofactorial treatment, given the likelihood of obtaining unsatisfactory results compared to the conditions of a combination of methods.	
--	--	---	--

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

		Contraindications: prognostic «confidence» that multifactorial exposure is capable of providing the same result as with a longer duration of monofactorial exposure.	
--	--	--	--

Відповідно до наведеної вище схеми вибору методу лікування пацієнтів із гемангіомами зовнішньої локалізації, лазерна терапія показана переважно для утворень, віднесених до II групи за ступенем тяжкості клінічного перебігу. Це пацієнти, у яких існує ризик розвитку не лише косметичних, але й функціонально значущих ускладнень, особливо за наявності патологічних вогнищ у критичних анатомічних ділянках.

До категорії гемангіом, лікування яких може бути обмежене лише лазерною коагуляцією, належать поверхневі інфантильні форми. Лазеротерапія також доцільна при змішаних гемангіомах, що охоплюють як поверхневі, так і підшкірні шари, за умови попереднього впливу на підшкірний компонент іншими методами – медикаментозним або склеротерапевтичним. Крім того, лазерна коагуляція є ефективним методом усунення резидуальних шкірних змін, які залишилися після часткової спонтанної інволюції гемангіоми або внаслідок попереднього лікування.

Серед протипоказань до лазерного лікування слід виділити такі стани: глибокі форми гемангіом; змішані гемангіоми до завершення інволюції їх підшкірного компонента; наявність соматичних захворювань, за яких ризик проведення загальної анестезії перевищує очікувану користь від втручання; запальні процеси шкіри у зоні планованого впливу; надмірна інсоляція (засмага протягом останніх чотирьох тижнів); прийом лікарських засобів, що викликають або підсилюють фотосенсибілізацію.

Застосування зазначеного алгоритму вибору терапевтичної тактики забезпечує дотримання сучасних принципів малоінвазивної медицини, спрямованих на ефективну корекцію судинних патологій шкіри на різних етапах їх клінічного розвитку.

Характеристика груп хворих та аналіз результатів лікування дітей з ГА для дослідження якості життя

Під час оцінювання якості життя дітей із гемангіомами зовнішньої локалізації, лікування яких проводилось відповідно до запропонованого алгоритму вибору терапевтичної тактики, було проаналізовано результати лікування 87 пацієнтів. Усі діти отримували терапію гемангіом із застосуванням різних методів.

Загальну вибірку пацієнтів поділено на дві підгрупи. До I групи (групи порівняння) увійшли 40 дітей, лікування яких проводилося до впровадження розробленого алгоритму, тобто без застосування лазерної коагуляції. II групу (групу дослідження) склали 47 пацієнтів, з яких 36 мали активні форми гемангіом, а 11 – резидуальні зміни шкіри. Усі вони проходили лікування відповідно до критеріїв запропонованого алгоритму, що передбачав використання лазерної коагуляції судинних утворень.

Основним критерієм завершення лікування вважалася повна відсутність клінічних або інструментальних ознак судинної пухлини, включно із залишковими

According to the above scheme for choosing a treatment method for patients with external hemangiomas, laser therapy is indicated primarily for lesions classified as group II in terms of clinical severity. These are patients who are at risk of developing not only cosmetic but also functionally significant complications, especially in the presence of pathological foci in critical anatomical areas.

The category of hemangiomas whose treatment can be limited only to laser coagulation includes superficial infantile forms. Laser therapy is also appropriate for mixed hemangiomas involving both the superficial and subcutaneous layers, provided that the subcutaneous component has been previously treated with other methods – medication or sclerotherapy. In addition, laser coagulation is an effective method for eliminating residual skin changes that have remained after partial spontaneous involution of hemangiomas or as a result of previous treatment.

Among the contraindications to laser treatment, the following conditions should be highlighted: deep forms of hemangiomas; mixed hemangiomas before the completion of involution of their subcutaneous component; the presence of somatic diseases in which the risk of general anesthesia exceeds the expected benefit of the intervention; inflammatory processes of the skin in the area of planned exposure; excessive insolation (tanning within the last four weeks); taking medications that cause or enhance photosensitivity.

The use of the specified algorithm for choosing therapeutic tactics ensures compliance with modern principles of minimally invasive medicine aimed at effective correction of vascular pathologies of the skin at different stages of their clinical development.

Characteristics of patient groups and analysis of treatment outcomes in children with GA for quality of life research

During the assessment of the quality of life of children with external hemangiomas treated according to the proposed algorithm for choosing therapeutic tactics, the results of treatment of 87 patients were analyzed. All children received hemangiomas therapy using various methods.

The total sample of patients was divided into two subgroups. Group I (comparison group) included 40 children, whose treatment was carried out before the implementation of the developed algorithm, i.e. without the use of laser coagulation. Group II (study group) consisted of 47 patients, of whom 36 had active forms of hemangiomas, and 11 had residual skin changes. All of them were treated in accordance with the criteria of the proposed algorithm, which provided for the use of laser coagulation of vascular formations.

The main criterion for the completion of treatment was the complete absence of clinical or instrumental signs of vascular tumor, including residual manifestations. To objectively confirm the result, if necessary, additional

проявами. Для об'єктивного підтвердження результату, за потреби, проводилися додаткові дослідження – ультразвукове сканування з доплерографією, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія з контрастним підсиленням, ангиографія тощо. Остаточне підтвердження відсутності рецидиву патологічного процесу здійснювалося не раніше ніж через шість місяців після завершення лікування.

В табл. 2 наведені результати обстеження пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 для обох груп. При цьому результати деталізовані за всіма шкалами, що входять до даного опитувальника.

studies were performed – ultrasound scanning with Doppler, computer or magnetic resonance imaging with contrast enhancement, angiography, etc. Final confirmation of the absence of recurrence of the pathological process was carried out no earlier than six months after the completion of treatment.

The table 2 shows the results of the SF-36 questionnaire for both groups. The results are detailed for all scales included in this questionnaire.

Таблиця 2. Показники фізичного та психологічного компонентів здоров'я у дітей після лікування гемангіом різної локалізації
Table 2. Indicators of physical and psychological health components in children after treatment of hemangiomas of different localizations

Назва шкали компонента здоров'я/ Health component scale name	I група порівняння (n = 40)/ Study group I (n = 40)	II група дослідження (n = 47) / Study group II (n = 47)	Різниця в змінах показників, що відбулась між групами/ Difference in changes in indicators that occurred between groups	p*
Фізичний компонент здоров'я/ The physical component of health				
Фізичне функціонування, (PF) Physical functioning, (PF)	3,2 ± 0,3	2,1 ± 0,1	1,1	<0,05
Рольове фізичне функціонування, (RP) Role-based physical functioning, (RP)	7,5 ± 1,2	14,6 ± 1,5	7,1	<0,05
Інтенсивність болю, (BP) Pain intensity, (BP)	6,3 ± 1,1	1,9 ± 0,4	4,4	<0,05
Загальний стан здоров'я, (GH) General health, (GH)	37,2 ± 4,4	62,8 ± 3,8	29,6	<0,05
Психологічний компонент здоров'я/ Psychological component of health				
Життєва активність, (VT) Vital activity, (VT)	33,1 ± 2,4	52,5 ± 4,2	19,4	<0,05
Соціальне функціонування, (SF) Social functioning, (SF)	42,3 ± 3,4	70,4 ± 6,1	28,1	<0,05
Рольове емоційне функціонування, (RE) Role-based emotional functioning, (RE)	28,9 ± 4,6	63,4 ± 8,2	34,5	<0,05
Психічне здоров'я, (MH) Mental Health, (MH)	39,6 ± 3,2	65,8 ± 5,6	26,2	<0,05

Примітка / Note:

*р – вірогідність різниць показників між I групою порівняння та II групою дослідження.

*p – probability of differences in indicators between the first comparison group and the second study group.

Також результати обстеження пацієнтів представили у вигляді окремих графіків відповідно до шкал фізичного та психологічного компонентів здоров'я (рис. 5, 6).

У межах даного етапу дослідження показники фізичного компонента здоров'я за більшістю шкал, зокрема фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування та інтенсивність болю, демонстрували близькі значення між групами. Винятком була шкала загального стану здоров'я, де спостерігалось підвищення у 1,69 разів в II групі. Така тенденція свідчить про відносно стабільність фізичних показників між групами, за винятком загального самопочуття пацієнтів. На відміну від цього, для шкал, що формують психологічний компонент здоров'я – життєвої активності, соціального функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я – виявлено статистично значущі відмінності. Отримані результати свідчать про виражене покращення психологічних аспектів якості життя у пацієнтів, які лікувалися за алгоритмом із використанням лазерної коагуляції.

Also, the results of the patient examination were presented in the form of separate graphs according to the scales of physical and psychological health components (Fig. 5, 6).

Within this stage of the study, the indicators of the physical component of health for most scales, in particular physical functioning, role-based physical functioning and pain intensity, demonstrated similar values between the groups. The exception was the scale of general health, where an increase of 1.69 times was observed in group II. This trend indicates the relative stability of physical indicators between the groups, with the exception of the general well-being of patients. In contrast, statistically significant differences were found for the scales that form the psychological component of health – vital activity, social functioning, role-based emotional functioning and mental health. The results obtained indicate a pronounced improvement in the psychological aspects of the quality of life in patients who were treated according to the algorithm using laser coagulation. The indicator of vital activity, which reflects the level of energy and vitality

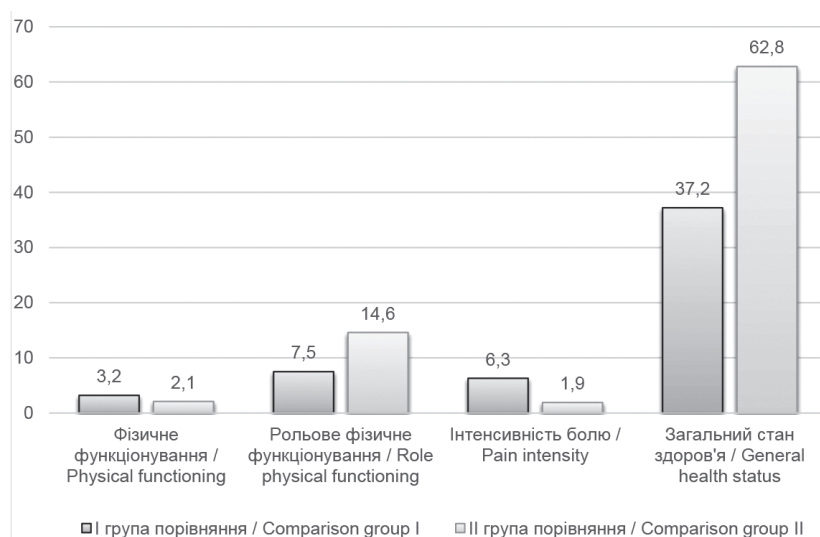


Рис. 5. Динаміка показників за шкалами фізичного компонента здоров'я
Fig. 5. Dynamics of indicators on the scales of the physical component of health

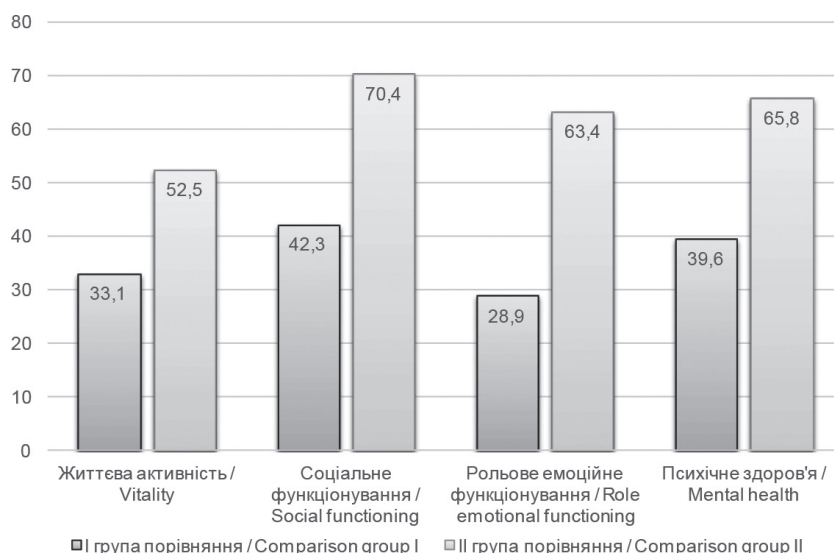


Рис. 6. Динаміка показників за шкалами психологічного компонента здоров'я
Fig. 6. Dynamics of indicators on the scales of the psychological component of health

Показник життєвої активності, який відображає рівень енергії та життєвих сил пацієнта після лікування, був у 1,59 раза вищим у II групі порівняно з I групою. Показник соціального функціонування, що характеризує вплив стану здоров'я на здатність брати участь у сімейному та соціальному житті, також демонстрував перевагу у 1,66 раза у пацієнтів II групи відносно групи порівняння. Показник рольового емоційного функціонування, який визначає ступінь емоційних обмежень у повсякденній діяльності, у II групі перевищував відповідний показник I групи майже у 2,2 раза. Рівень психічного здоров'я, що характеризує загальний емоційний стан і позитивний настрій, також був значно вищим у II групі – у 1,66 раза порівняно з I групою. Шкала загального стану здоров'я, що є ключовою для оцінки фізичного компонента, показала перевагу в II групі на 29,6 бала ($62,8 \pm 3,8$ проти $37,2 \pm 4,4$; $p < 0,05$). Аналогічно, показник психічного здоров'я як провідна шкала психологічного компонента був у II

of the patient after treatment, was 1.59 times higher in group II compared to group I. The social functioning indicator, which characterizes the impact of health status on the ability to participate in family and social life, also demonstrated a 1.66-fold advantage in patients of group II compared to the comparison group. The role-emotional functioning indicator, which determines the degree of emotional limitations in everyday activities, in group II exceeded the corresponding indicator of group I by almost 2.2 times. The level of mental health, which characterizes the general emotional state and positive mood, was also significantly higher in group II – 1.66 times compared to group I. The general health scale, which is key for assessing the physical component, showed an advantage in group II by 29.6 points (62.8 ± 3.8 versus 37.2 ± 4.4 ; $p < 0.05$). Similarly, the mental health indicator as the leading scale of the psychological component was 26.2 points higher in group II (65.8 ± 5.6 vs. 39.6 ± 3.2 ; $p < 0.05$), confirming a more pronounced improvement

групі вищим на 26,2 бала ($65,8 \pm 5,6$ проти $39,6 \pm 3,2$; $p < 0,05$), що підтверджує більш виражене покращення емоційного благополуччя пацієнтів після лікування із застосуванням алгоритму лазерної терапії.

in the emotional well-being of patients after treatment with the laser therapy algorithm.

ВИСНОВКИ

На основі результатів анкетування батьків пацієнтів за опитувальником SF-36 можна зробити висновок, що застосування розробленого алгоритму вибору тактики лікування гемангіом із використанням лазерної коагуляції сприяє покращенню якості життя дітей у порівнянні зі стандартними методами лікування. Виявлено, що загальний стан здоров'я дітей, що оцінюється як фізичний компонент, підвищився на 29,6 бала, що свідчить про помітне поліпшення загального самопочуття та стабільності фізичних функцій після лікування. Психологічний компонент якості життя продемонстрував виражене покращення: показник психічного здоров'я підвищився на 26,2 бала, життєва активність дітей збільшилася у 1,59 раза, соціальне функціонування покращилося у 1,66 раза, а рольове емоційне функціонування – майже у 2,2 раза у порівнянні з пацієнтами, які проходили лікування за стандартним підходом. Такі зміни свідчать про значне покращення емоційного благополуччя, рівня енергії, здатності брати участь у соціальному та сімейному житті, а також про зменшення емоційних обмежень у повсякденній діяльності. Отримані дані підтверджують клінічну значущість впровадженого алгоритму лікування з використанням лазерної коагуляції для дітей із поверхневими гемангіомами зовнішньої локалізації, демонструючи, що новий підхід забезпечує більш комплексне покращення якості життя як фізичного, так і психологічного компонента в порівнянні зі стандартними методами терапії.

CONCLUSIONS

Based on the results of the SF-36 questionnaire survey of patients' parents, it can be concluded that the use of the developed algorithm for choosing the tactics of treating hemangiomas using laser coagulation contributes to the improvement of the quality of life of children compared to standard treatment methods. It was found that the general health of children, assessed as a physical component, increased by 29.6 points, which indicates a noticeable improvement in general well-being and stability of physical functions after treatment. The psychological component of the quality of life demonstrated a pronounced improvement: the mental health indicator increased by 26.2 points, children's vital activity increased by 1.59 times, social functioning improved by 1.66 times, and role-emotional functioning – almost 2.2 times compared to patients who underwent treatment using the standard approach. Such changes indicate a significant improvement in emotional well-being, energy level, ability to participate in social and family life, as well as a decrease in emotional limitations in everyday activities. The obtained data confirm the clinical significance of the implemented treatment algorithm using laser coagulation for children with superficial hemangiomas of external localization, demonstrating that the new approach provides a more comprehensive improvement in the quality of life of both the physical and psychological components compared to standard therapy methods.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Anderson R.R., Parrish J.A. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983. Vol. 220, № 4596. P. 524–527. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.6836297>
2. Krowchuk D.P., Frieden I.J., Mancini A.J., Darrow D.H., Drei F., Greene A.K., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019. Vol. 143, № 1. P. e20183475. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>
3. Hoeger P.H., Harper J.L., Baselga E., Bonnet D., Boon L.M., Atti M.C.D., et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>
4. Галицька Є.П., Іванюта П.П. Досвід застосування IPL-терапії у лікуванні офтальморозацеа. *Архів офтальмології та щелепно-лицевої хірургії України*. 2025. Т. 2, № 1. С. 11–14. DOI: <https://doi.org/10.22141/aomfs.2.1.2025.24>
5. Khamaysi Z., Jiryis B., Zoabi R., Avitan-Hersh E. Laser treatment of infantile hemangioma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023. Vol. 22, № 52. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.15671>
6. Nie J., Dong X., Tasimetri D., Zhu Y. Research trends and hotspots of laser therapy in hemangioma: a bibliometric and visualization analysis. *Lasers in Medical Science*. 2025. Vol. 40, P. 107. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04312-2>
7. Wu J.P., Zhang L., Ge H.S. Treatment of telangiectasias with a 595 nm pulsed dye laser following hemangioma involution: a retrospective analysis. *Lasers in Medical Science*. 2024. Vol. 39, P. 164. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-024-04113-z>
8. Cevallos K.E.G., Pacheco E.A., García A.T., Cabello L.V., Valdelamar P.M.H. Innovations in the surgical and therapeutic management of extensive infantile hemangiomas: a systematic analysis of functional and aesthetic outcomes. *Ibero American*

REFERENCES

1. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science*. 1983;220(4596):524–7. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.6836297>
2. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Drei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3475>
3. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2570-0>
4. Halytska YeP, Ivaniuta PP. Dosvid zastosuvannya IPL-terapii u likuvanni oftalmorozatsea. *Archive of Ophthalmology and Maxillofacial Surgery of Ukraine*. 2025;2(1):11–4. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/aomfs.2.1.2025.24>
5. Khamaysi Z, Jiryis B, Zoabi R, Avitan-Hersh E. Laser treatment of infantile hemangioma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2023;22(52):1–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.15671>
6. Nie J, Dong X, Tasimetri D, Zhu Y. Research trends and hotspots of laser therapy in hemangioma: a bibliometric and visualization analysis. *Lasers in Medical Science*. 2025;40:107. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-025-04312-2>
7. Wu J.P, Zhang L, Ge H.S. Treatment of telangiectasias with a 595 nm pulsed dye laser following hemangioma involution: a retrospective analysis. *Lasers in Medical Science*. 2024;39:164. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-024-04113-z>
8. Cevallos KEG, Pacheco EA, García AT, Cabello LV, Valdelamar PMH. Innovations in the surgical and therapeutic management of extensive infantile hemangiomas: a systematic analysis of functional and

- Journal of Health Science Research*. 2024. Vol. 4, № 2. DOI: <https://doi.org/10.56183/iberojhr.v4i2.697>
9. de Oliveira R.T.G., Abdalla B.M.Z., Locatelli D.S., de Oliveira A.V.C., Cohen S. Terapia combinada de laser de CO₂ e luz intensa pulsada no tratamento de lesões vasculares. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2021. Vol. 13. P. e20210010. DOI: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130011>
 10. DeHart A.N., Richter G.T. Laser treatment of vascular anomalies. *Dermatologic Clinics*. 2022. Vol. 40, № 4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.06.002>
 11. Steinberg C., Cuellar Montes A., Teng J. The role of laser therapies in common cutaneous vascular anomalies in pediatric populations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2025. Vol. 145, № 3. P. e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.02.047>
 12. Arviansyah A., Wihastyoko H., Agustina W., Siswanto Y., Sintaningrum E. Hemangioma in children: literature review. *Jurnal Klinik dan Riset Kesehatan*. 2024. Vol. 4, № 1. P. 31–45. DOI: <https://doi.org/10.11594/jk-risk.04.1.5>
 13. Otaviano L.T., Bohnberger G., Júnior E.Á.G. Abordagem cirúrgica de hemangioma de língua: relato de caso. *Archives of Health Investigation*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 394–398. DOI: <https://doi.org/10.21270/archi.v12i3.6107>
 14. Shah S.D., Mathes E.F., Baselga E., Frieden I.J., Powell J., Garzon M.C. et al. Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2023. Vol. 40, № 1. P. 28–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.15132>
 15. Kowalska M., Dębek W., Matuszczak E. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, № 20. P. 4631. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10204631>
 - aesthetic outcomes. *Ibero American Journal of Health Science Research*. 2024;4(2). DOI: <https://doi.org/10.56183/iberojhr.v4i2.697>
 9. de Oliveira RTG, Abdalla BMZ, Locatelli DS, de Oliveira AVC, Cohen S. Terapia combinada de laser de CO₂ e luz intensa pulsada no tratamento de lesões vasculares. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. 2021;13:e20210010. DOI: <https://doi.org/10.5935/scd1984-8773.2021130011>
 10. DeHart AN, Richter GT. Laser treatment of vascular anomalies. *Dermatologic Clinics*. 2022;40(4). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.06.002>
 11. Steinberg C, Cuellar Montes A, Teng J. The role of laser therapies in common cutaneous vascular anomalies in pediatric populations. *Journal of Investigative Dermatology*. 2025;145(3):e10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.02.047>
 12. Arviansyah A, Wihastyoko H, Agustina W, Siswanto Y, Sintaningrum E. Hemangioma in children: literature review. *Jurnal Klinik dan Riset Kesehatan*. 2024;4(1):31–45. DOI: <https://doi.org/10.11594/jk-risk.04.1.5>
 13. Otaviano LT, Bohnberger G, Júnior EÁG. Abordagem cirúrgica de hemangioma de língua: relato de caso. *Archives of Health Investigation*. 2023;12(3):394–8. DOI: <https://doi.org/10.21270/archi.v12i3.6107>
 14. Shah SD, Mathes EF, Baselga E, Frieden IJ, Powell J, Garzon MC. et al. Multicenter retrospective review of pulsed dye laser in nonulcerated infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2023;40(1):28–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.15132>
 15. Kowalska M., Dębek W., Matuszczak E. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(20):4631. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10204631>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний/ретроспективний та/або одно-центрний характер не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальної дії, попри використання багатофакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки [N; ключові характеристики] 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 мульти-центрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Перспективи подальших досліджень

Попри широке використання лазерної коагуляції у лікуванні гемангіом у дітей, зберігається потреба в уточненні протоколів. Насамперед необхідні порівняльні дослідження ефективності різних типів лазерів (PDL, Nd:YAG, CO₂) залежно від глибини, розміру та локалізації ураження. Важливим напрямком є індивідуалізація параметрів впливу – потужності, тривалості імпульсу та кількості процедур, з урахуванням віку дитини і фототипу шкіри. Перспективним є поєднання лазерної терапії з медикаментозним лікуванням, насамперед із β-блокаторами, що може скоротити час регресу і зменшити ризик побічних змін. Також потребують уваги методи знеболення і зниження травматичності, особливо у дітей раннього віку. Важливим є вивчення довготривалих результатів лікування – частоти рецидивів, косметичних наслідків і впливу на якість життя. Технічне вдосконалення лазерних систем та застосування елементів штучного інтелекту для прогнозування відповіді на терапію можуть суттєво підвищити безпеку й ефективність. Подальша стандартизація методик дозволить сформувати уніфіковані клінічні рекомендації.

Limitations of the study

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that the presented study has limitations обусловлені its design and conduct. The observational/retrospective and/or single-center nature precludes causal inference and entails a risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score matching, and other approaches to control for confounding factors. The size and composition of the sample [N; key characteristics] limit the precision of estimates and the generalizability of the results, given the specific features of patient referral pathways and healthcare delivery practices in Ukraine. To minimize these effects, measurements were standardized, assessors were trained, blinding was applied where feasible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of the 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

Despite the widespread use of laser coagulation in the treatment of hemangiomas in children, there remains a need to refine clinical protocols. First and foremost, comparative studies are required to assess the effectiveness of different laser types (PDL, Nd:YAG, CO₂) depending on the depth, size, and localization of the lesion. An important direction is the individualization of treatment parameters – energy output, pulse duration, and number of sessions – taking into account the child's age and skin phototype. Combining laser therapy with pharmacological treatment, particularly β-blockers, is a promising approach that may shorten regression time and reduce the risk of adverse effects. Attention is also needed toward improving methods of analgesia and minimizing trauma, especially in young children. The study of long-term treatment outcomes is essential, including recurrence rates, cosmetic results, and quality-of-life impact. Technical advancements in laser systems and the integration of artificial intelligence for predicting treatment response may significantly improve safety and efficacy. Further standardization of therapeutic techniques will help develop unified clinical guidelines.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously confirm 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 of the submitted materials or may have sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації. 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. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (витяг з протоколу № 32 від 26 березня 2025 р.).

Compliance with Ethical Standards

The authors of the manuscript knowingly certify that the study was conducted using data from primary medical records. The study was carried out in accordance with the ethical standards of the World Medical Association Declaration of Helsinki on ethical principles for medical research involving human subjects, Directive 86/609 of the European Society concerning the participation of humans in biomedical research, as well as Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009. The study was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the Medical Faculty of Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University (extract from Protocol No. 32 dated March 26, 2025).

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 Artificial Intelligence

The authors of the manuscript consciously confirm that during the research and preparation of this manuscript, no generative artificial intelligence (AI) tools or services were used for any of the tasks listed in the GAIDeT Generative AI Task Delegation Taxonomy (2025). All stages of the work – from conceptualization to final editing – were carried out exclusively by the authors without the involvement of generative AI.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація 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.

Primary Data and Materials

The authors of the manuscript consciously confirm that no primary medical documentation or statistical databases were used in the 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 details of the analytical methodology may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей», номер державної реєстрації: 0123U102436, прикладна, термін виконання: 2023–2027 рр., керівник – завідувач кафедри дитячої хірургії, доктор медичних наук, професор В.С. Коноплицький.

Funding information

Article is a part of the planned research project of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «*Development of modern and improvement of existing methods of diagnosis, treatment, prevention, and rehabilitation of surgical pathology in children*», state Registration Number: 0123U102436; applied research; implementation period: 2023–2027; project supervisor – Head of the Department of Pediatric Surgery of National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor V.S. Konoplytskyi.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Полковнікова Катерина Володимирівна – аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Polkovnikova Kateryna Volodymyrivna – Postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: kate_polkovnikova@icloud.com
моб.: +38 (099) 247-72-20

Внесок автора: підготовка ілюстративного матеріалу, аналіз та інтерпретація результатів, розробка методології, остаточне затвердження статті.

Конопліцький Віктор Сергійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
моб.: +38 (067) 766-82-38

Внесок автора: адміністративна та організаційна підтримка дослідження, підбір літературних джерел за темою роботи, формулювання висновків.

Фоміна Людмила Василівна – доктор медичних наук, професор кафедри анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

e-mail: fomina@vnmu.edu.ua
моб.: +38 (098) 264-61-68

Внесок автора: аналіз та інтерпретація результатів, розробка методології, остаточне затвердження статті, підбір літературних джерел за темою роботи.

Коробко Юрій Євгенійович – кандидат медичних наук, асистент кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

e-mail: lundqist747@gmail.com
моб.: +38 (063) 436-99-82

Внесок автора: опис клінічних випадків, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, підготовка ілюстративного матеріалу, формулювання мети роботи, аналіз отриманих даних.

e-mail: kate_polkovnikova@icloud.com
tel.: +38 (099) 247-72-20

Внесок автора: preparation of illustrative material, analysis and interpretation of results, development of methodology, final approval of the article.

Konoplytskyi Viktor Serhiiovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: vkonoptytsky@gmail.com
tel.: +38 (067) 766-82-38

Author contribution: analysis and interpretation of results, methodology development, final approval of the article.

Fomina Liudmyla Vasylivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: fomina@vnmu.edu.ua
tel.: +38 (098) 264-61-68

Author contribution: analysis and interpretation of results, development of methodology, final approval of the article, selection of literature sources on the topic of the study.

Korobko Yuriy Yevheniiovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Pediatric Surgery of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: lundqist747@gmail.com
tel.: +38 (063) 436-99-82

Author contribution: case report, study concept and design, data collection, data analysis and interpretation, preparation of illustrative material, formulation of the study objective, analysis of the obtained data.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
17.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-07>
УДК: 615.276:616.61:57.086:57.089.843



Роль NO-ергічної системи та білкового гомеостазу у формуванні нефропротективного ефекту безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі кеторолак-індукованої нефропатії

Студент В.О.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Гладких Ф.В.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Матвєєнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Комунальний заклад Львівської обласної ради

«Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти», Львів, Україна

³Товариство з обмеженою відповідальністю

«Медичний центр 3D Діагностика», Львів, Україна

⁴Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Role of the nitric oxide system and protein homeostasis in the nephroprotective effect of cell-free cryopreserved biological products in a model of ketorolac-induced nephropathy

Student V.O.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-0928-2695>, e-mail: student.volodymyr@gmail.com

Hladkykh F.V.^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

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

²Municipal Institution of the Lviv Regional Council
«Lviv Medical Applied College of Postgraduate Education», Lviv, Ukraine

³Limited Liability Company
«Center of Medical 3D Diagnostics», Lviv, Ukraine

⁴State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

кеторолак, нефротоксичність, нестероїдні протизапальні засоби, оксид нітрогену, протеїнурія, мезенхімальні стовбурові клітини.

Для кореспонденції:

Студент Володимир Омелянович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com

© Студент В.О., Гладких Ф.В.,
Лядова Т.І., Матвєєнко М.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Нестероїдні протизапальні засоби широко застосовують у клінічній практиці, однак їх прийом асоційований із медикаментозно-індукованим ушкодженням нирок, у патогенезі якого важливими є порушення метаболізму оксиду нітрогену та білкового гомеостазу. Пошук мультимодальних нефропротекторів, здатних коригувати нітрозативний стрес і протеїнурію, залишається актуальним.

Мета роботи – оцінити роль NO-ергічної системи та білкового гомеостазу у формуванні нефропротективного ефекту безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин) у порівнянні з референс-препаратом канефроном на моделі кеторолак-індукованої нефропатії у щурів.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 42 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 6 груп по 7 тварин. Нефропатію моделювали внутрішньошлунковим введенням кеторолаку 15 мг/кг щоденно протягом 14 днів. Кріоекстракт плаценти (2,5 мл/кг), кріоекстракт селезінки (5,0 мл/кг), кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (0,6 мл/кг, внутрішньом'язово), канефрон (27 мг/кг) вводили на 5, 7, 9, 11 і 14 добу за 60 хв до кеторолаку. Визначали концентрацію метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, вміст альбумінів у крові та добову протеїнурію; застосовували параметричні або непараметричні статистичні тести залежно від розподілу даних.

Результати. Кеторолак-індукована нефропатія супроводжувалася різким порушенням метаболізму оксиду азоту та білкового гомеостазу: рівень метаболітів оксиду азоту зростав майже вдвічі (+91,1%; $p < 0,001$), концентрація альбумінів знижувалася на 68,8% ($p < 0,001$), а протеїнурія підвищувалася у 5,25 раза ($p < 0,001$). Референсний рослинний препарат істотно знижував метаболіти оксиду азоту (–41,9%; $p < 0,001$) і частково відновлював альбумінемію (+40,0%; $p = 0,002$), але не забезпечував достовірного зменшення протеїнурії. Кріоекстракти плаценти та селезінки достовірно коригували всі показники, зменшуючи метаболіти оксиду азоту на 31–33%, підвищуючи альбуміни на 160–170% та знижуючи протеїнурію на 33–35% ($p \leq 0,005$). Найвираженіший нефропротекторний ефект продемонструвало кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин, яке нормалізувало альбумінемію, зменшувало метаболіти оксиду азоту на 41,3% і протеїнурію на 49,3% ($p < 0,001$), перевершуючи за ефективністю кріоекстракт плаценти.

Висновки. Кеторолак-індукована нефропатія супроводжується гіперактивацією метаболізму оксиду азоту та глибокими порушеннями білкового гомеостазу. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби забезпечують нефропротекцію різного ступеня, а найбільш повну нормалізацію показників метаболітів оксиду нітрогену, альбумінів і протеїнурії забезпечує кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

Для цитування:

Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвеєнко М.С. Роль NO-ергічної системи та білкового гомеостазу у формуванні нефропротективного ефекту безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на моделі кеторолак-індукованої нефропатії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1023-1041. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-07>

Ключові слова:

ketorolac, nephrotoxicity, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nitric oxide, proteinuria, mesenchymal stromal cells.

For correspondence:

Student Volodymyr Omelianovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of General
Surgery, Anesthesiology and Palliative
Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com

© Student V.O., Gladkykh F.V.,
Lyadova T.I., Matvieienko M.S., 2025

РЕЗЮМЕ

Background. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in clinical practice; however, their use is associated with drug-induced kidney injury, in the pathogenesis of which disturbances of nitric oxide metabolism and protein homeostasis play an important role. The search for multimodal nephroprotective agents capable of correcting nitrosative stress and proteinuria remains relevant.

Purpose – to evaluate the role of the NO-ergic system and protein homeostasis in the formation of the nephroprotective effect of cell-free cryopreserved biological agents (placental cryoextract, splenic cryoextract, and conditioned medium of mesenchymal stromal cells) in comparison with the reference drug Canephron in a model of ketorolac-induced nephropathy in rats.

Materials and Methods. The study was performed on 42 male rats (200–220 g) randomized into 6 groups of 7 animals each. Nephropathy was induced by intragastric administration of ketorolac at a dose of 15 mg/kg daily for 14 days. Placental cryoextract (2.5 ml/kg), splenic cryoextract (5.0 ml/kg), conditioned medium of mesenchymal stromal cells (0.6 ml/kg, intramuscularly), and Canephron (27 mg/kg) were administered on days 5, 7, 9, 11, and 14, 60 minutes before ketorolac administration. The concentration of nitric oxide metabolites in blood serum, blood albumin levels, and daily proteinuria were determined; parametric or nonparametric statistical tests were applied depending on data distribution.

Results. Ketorolac-induced nephropathy was accompanied by marked disturbances of nitric oxide metabolism and protein homeostasis: the level of nitric oxide metabolites almost doubled (+91.1%; $p < 0.001$), albumin concentration decreased by 68.8% ($p < 0.001$), and proteinuria increased 5.25-fold ($p < 0.001$). The reference herbal drug significantly reduced nitric oxide metabolites (–41.9%; $p < 0.001$) and partially restored albuminemia (+40.0%; $p = 0.002$), but did not provide a statistically significant reduction in proteinuria. Placental and splenic cryoextracts significantly corrected all parameters, reducing nitric oxide metabolites by 31–33%, increasing albumin levels by 160–170%, and decreasing proteinuria by 33–35% ($p \leq 0.005$). The most pronounced nephroprotective effect was demonstrated by the conditioned medium of mesenchymal stromal cells, which normalized albuminemia and reduced nitric oxide metabolites by 41.3% and proteinuria by 49.3% ($p < 0.001$), exceeding the efficacy of placental cryoextract.

Conclusions. Ketorolac-induced nephropathy is accompanied by hyperactivation of nitric oxide metabolism and profound disturbances of protein homeostasis. Cell-free cryopreserved biological agents provide nephroprotection of varying degrees, with the most complete normalization of nitric oxide metabolites, albumin levels, and proteinuria achieved by the conditioned medium of mesenchymal stromal cells.

For citation:

Student VO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS. Role of the nitric oxide system and protein homeostasis in the nephroprotective effect of cell-free cryopreserved biological products in a model of ketorolac-induced nephropathy. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1023–1041. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-07>

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

iNOS – індукцйельна NO-синтаза
NO – оксид нітрогену
NOx – метаболіти оксиду нітрогену (сума нітритів/нітратів)
RNS – реактивні форми нітрогену
ROS – реактивні форми кисню
БКБЗ – безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби
КЕП – кріоекстракт плаценти
КЕС – кріоекстракт селезінки
KET – кеторолак
КС-МСК – кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин
МСК – мезенхімальні стовбурові клітини
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
ЦОГ – циклооксигеназа

ABBREVIATIONS

iNOS – inducible nitric oxide synthase
NO – nitric oxide
NOx – nitric oxide metabolites (total nitrites/nitrates)
RNS – reactive nitrogen species
ROS – reactive oxygen species
CFCPBA – cell-free cryopreserved biological agents
PCE – placental cryoextract
SCE – splenic cryoextract
KET – ketorolac
CM-MSCs – conditioned medium of mesenchymal stromal cells

MSCs – mesenchymal stromal cells
NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs
COX – cyclooxygenase

ВСТУП

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) залишаються однією з найчастіше застосовуваних груп лікарських препаратів для контролю болю та запалення у клінічній практиці, однак їх використання асоційоване з ризиком медикаментозно-індукованого ураження нирок, що має істотне клінічне та соціально-економічне значення [1, 2]. У літературних джерелах підкреслюється, що нефротоксичність НПЗЗ може реалізовуватися як гострим ушкодженням нирок, так і прогресуванням хронічної хвороби нирок у вразливих категорій пацієнтів, зокрема за наявності супутніх факторів ризику або при тривалому/високодозовому застосуванні [1, 2, 3]. Ключовим патогенетичним механізмом є інгібування циклооксигеназ (ЦОГ), що знижує синтез ниркових простагландинів і порушує фізіологічне підтримання ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації, особливо в умовах зниженої перфузії. Саме втрата простагландин-опосередкованої вазодилатації призводить до переважання вазоконстрикторних впливів у нирковому руслі та зниження перфузії кіркової й мозкової речовини, що розглядають як фундамент нефротоксичного фенотипу НПЗЗ [2, 3].

Серед НПЗЗ кеторолак (KET) широко використовується як потужний анагетик, але його профіль безпеки включає ризики з боку нирок, що підтверджено як клінічними спостереженнями, так і експериментальними даними [4, 5]. Зокрема, описані випадки гострої ниркової недостатності та електролітних розладів на тлі KET, особливо у пацієнтів із факторами схильності до НПЗЗ-нефротоксичності. Важливим клінічним маркером ураження клубочково-канальцевого апарату може бути протеїнурія, а у випадках KET-асоційованого гострого ушкодження нирок описано профіль «неселективної» гломерулярної протеїнурії з порушенням співвідношення гломерулярних/тубулярних білків у сечі. У цьому контексті моделювання KET-індукованої нефропатії в експерименті є методологічно

INTRODUCTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain one of the most commonly used classes of medications for the control of pain and inflammation in clinical practice; however, their use is associated with a risk of drug-induced kidney injury, which has significant clinical and socioeconomic implications [1, 2]. The literature emphasizes that NSAID-induced nephrotoxicity may manifest as either acute kidney injury or progression of chronic kidney disease in vulnerable patient populations, particularly in the presence of concomitant risk factors or during long-term and/or high-dose use [1, 2, 3]. A key pathogenetic mechanism is the inhibition of cyclooxygenases (COX), which reduces the synthesis of renal prostaglandins and disrupts the physiological maintenance of renal blood flow and glomerular filtration rate, especially under conditions of reduced perfusion. The loss of prostaglandin-mediated vasodilation leads to the predominance of vasoconstrictor influences in the renal vasculature and a decrease in cortical and medullary perfusion, which is considered the foundation of the nephrotoxic phenotype of NSAIDs [2, 3].

Among NSAIDs, ketorolac (KET) is widely used as a potent analgesic; however, its safety profile includes renal risks, as confirmed by both clinical observations and experimental data [4, 5]. In particular, cases of acute renal failure and electrolyte disturbances associated with KET have been described, especially in patients with predisposition to NSAID-related nephrotoxicity. Proteinuria may serve as an important clinical marker of glomerulotubular injury, and in cases of KET-associated acute kidney injury, a profile of «nonselective» glomerular proteinuria with disruption of the glomerular/tubular protein ratio in urine has been reported. In this context, experimental modeling of KET-induced nephropathy is methodologically justified for testing nephroprotective strategies aimed at vascular and glomerulotubular mechanisms of injury [1, 5].

виправданим для тестування нефропротекторних стратегій, орієнтованих на судинні та клубочково-канальцеві механізми ушкодження [1, 5].

Патогенез НПЗ3-індукованої нефропатії не обмежується лише гемодинамічними ефектами ЦОГ-інгібіції та включає каскади запалення, оксидативного та нітрозативного стресу, дисфункцію мітохондрій і порушення клітинної виживаності канальцевого епітелію [6, 7]. У сучасних концепціях гострого ушкодження нирок оксидативний стрес розглядають як один із центральних драйверів ушкодження тубулярних клітин і мікроциркуляції, що сприяє як гострим функціональним порушенням, так і подальшій фібротичній перебудові [6, 7, 8]. Важливим компонентом нітрозативного стресу є дисрегуляція метаболізму оксиду нітрогену, що може проявлятися як дефіцитом біодоступного NO, так і гіперпродукцією його метаболітів та формуванням реактивних азотвмісних сполук у поєднанні з активними формами кисню [9, 10, 11].

Оксид нітрогену (NO) є ключовим ендотеліальним медіатором, який залучений до регуляції тонуусу судин, мікроциркуляції та внутрішньониркової гемодинаміки, а його порушення асоціюють із судинною дисфункцією та прогресуванням ниркового ушкодження [9, 12]. Експериментальні та клініко-біохімічні дані вказують на те, що зміни рівнів нітритів/нітратів (NOx), як інтегральних метаболітів NO, можуть відображати взаємодію ендотеліального ушкодження, запалення та метаболічних зсувів у нирковій патології [12, 13]. Одночасно нітрозативний стрес у багатьох моделях гострого ушкодження нирок поєднується з оксидативним стресом і мітохондріальною дисфункцією, що підсилює енергетичний дефіцит і уразливість канальцевих клітин [6, 11, 14]. Відповідно, оцінка NO-ергічного гомеостазу (через NOx) у поєднанні з показниками білкового гомеостазу (альбумінемія, протеїнурія) може бути патогенетично обґрунтованою панеллю для аналізу тяжкості ураження та ефективності нефропротекції в моделі НПЗ3-індукованої нефропатії [4, 12].

Порушення білкового гомеостазу при токсичному ураженні нирок має комплексний характер і включає втрати білка через ушкодження фільтраційного бар'єру, зміну тубулярної реабсорбції та системні зсуви запалення/катаболізму. Протеїнурія розглядається не лише як маркер, а і як потенційний медіатор подальшого тубулоінтерстиціального ушкодження та запалення, що робить її важливою кінцевою точкою у дослідженнях нефропротекторних втручань. У випадках КЕТ-асоційованого гострого ушкодження нирок показано, що спектр білків сечі може відображати гломерулярно-тубулярний характер ураження, підкреслюючи доцільність паралельного аналізу альбумінемії та протеїнурії [4, 5, 7].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні механізмів медикамент-індукованої нефротоксичності, ефективні нефропротекторні підходи, які були б спрямовані одночасно на судинні, запальні та тубулярні ланки ушкодження, залишаються обмеженими. Це зумовлює пошук засобів із мультимодальною дією, зокрема таких, що поєднують антиоксидантні, протизапальні та цитопротекторні ефекти. Одним із перспективних напрямків вважають біологічні терапії,

The pathogenesis of NSAID-induced nephropathy is not limited to the hemodynamic effects of COX inhibition and includes cascades of inflammation, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, and impaired survival of tubular epithelial cells [6, 7]. In modern concepts of acute kidney injury, oxidative stress is considered one of the central drivers of tubular cell and microcirculatory damage, contributing both to acute functional impairment and subsequent fibrotic remodeling [6, 7, 8]. An important component of nitrosative stress is dysregulation of nitric oxide metabolism, which may manifest as both a deficiency of bioavailable NO and hyperproduction of its metabolites with the formation of reactive nitrogen species in combination with reactive oxygen species [9, 10, 11].

Nitric oxide (NO) is a key endothelial mediator involved in the regulation of vascular tone, microcirculation, and intrarenal hemodynamics, and its disturbances are associated with vascular dysfunction and progression of renal injury [9, 12]. Experimental and clinical-biochemical data indicate that changes in nitrite/nitrate levels (NOx), as integral metabolites of NO, may reflect the interaction of endothelial injury, inflammation, and metabolic shifts in renal pathology [12, 13]. At the same time, nitrosative stress in many models of acute kidney injury is combined with oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which enhances energy deficiency and vulnerability of tubular cells [6, 11, 14]. Accordingly, assessment of NO-ergic homeostasis (via NOx) in combination with indicators of protein homeostasis (albuminemia, proteinuria) may represent a pathogenetically justified panel for analyzing the severity of injury and the effectiveness of nephroprotection in a model of NSAID-induced nephropathy [4, 12].

Disturbances of protein homeostasis in toxic kidney injury are complex and include protein loss due to damage of the filtration barrier, alterations in tubular reabsorption, and systemic shifts in inflammation and catabolism. Proteinuria is regarded not only as a marker but also as a potential mediator of further tubulointerstitial injury and inflammation, making it an important endpoint in studies of nephroprotective interventions. In cases of KET-associated acute kidney injury, the urinary protein spectrum has been shown to reflect the glomerulotubular nature of the damage, underscoring the appropriateness of parallel analysis of albuminemia and proteinuria [4, 5, 7].

Despite significant progress in understanding the mechanisms of drug-induced nephrotoxicity, effective nephroprotective approaches simultaneously targeting vascular, inflammatory, and tubular components of injury remain limited. This necessitates the search for agents with multimodal action, particularly those combining antioxidant, anti-inflammatory, and cytoprotective effects. One promising direction involves biological therapies focused on regenerative and immunomodulatory mechanisms, including the use of mesenchymal stem cells (MSCs) and their «secretome» [2, 5, 6].

In recent years, it has been convincingly demonstrated that the therapeutic effects of MSCs in kidney injury are largely mediated through paracrine mechanisms, including the secretion of trophic factors, cytokines, and extracellular vesicles that influence inflammation, apoptosis, redox balance, angiogenesis, and repair of tubular epithelium [15, 16]. On this basis,

зорієнтовані на регенеративні та імуномодулювальні механізми, зокрема застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) та їх «секретому» [2, 5, 6].

В останні роки переконливо продемонстровано, що терапевтичні ефекти МСК при ниркових ушкодженнях значною мірою реалізуються через паракринні механізми – секрецію трофічних факторів, цитокінів та позаклітинних везикул, які впливають на запалення, апоптоз, окисно-відновний баланс, ангіогенез і репарацію тубулярного епітелію [15, 16]. На цьому підґрунті формується концепція клітинно-вільних біопрепаратів, зокрема кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК), яке містить біологічно активні компоненти, здатні відтворювати значну частину протективних ефектів клітинної терапії [17]. Узагальнення доклінічних даних свідчить, що КС-МСК у моделях ушкодження нирок може знижувати тубулоінтерстиціальне запалення та фіброз, покращувати морфофункціональні показники і модулювати сигнальні шляхи, пов'язані з гіпоксією та профібротичними факторами [18]. Зокрема, показано, що КС-МСК може чинити прямий цитопротекторний вплив на тубулярні епітеліальні клітини, пригнічуючи гіпоксія-асоційовані та профібротичні відповіді [17, 18].

Окремий інтерес становлять фактори, які можуть визначати імунорегуляторну та протизапальну активність секретому МСК, включно з лектинами, зокрема галектином-1 (Galectin-1), що розглядають як один із медіаторів імуномодулювальних ефектів МСК [19]. Експериментальні дані демонструють, що фармакологічне застосування Galectin-1 здатне проявляти протизапальні й органопротекторні ефекти при ішемічно-реперфузійному ушкодженні нирок, підтримуючи концепцію значущості цього медіатора для нефропротекції. Таким чином, стандартизація КС-МСК за вмістом галектину-1 є науково обґрунтованим підходом для підвищення відтворюваності біологічного ефекту та контролю якості клітинно-вільного продукту.

Паралельно з напрямком МСК-секретому, зростає інтерес до органо- та тканинно-похідних біопрепаратів, які можуть містити природні комплекси трофічних і регуляторних молекул та демонструвати мультимодальну органопротекцію. Плацентарні похідні, з огляду на унікальну біологічну роль плаценти у підтриманні росту та імунної толерантності, вивчаються як джерело біоактивних факторів; у доклінічних моделях плацентарний екстракт продемонстрував потенціал зменшувати ураження нирок, що підкріплює перспективність плацентарних продуктів як компонентів нефропротекції [20, 21]. Зокрема, у мишей на аденін-індукованій моделі ураження нирок показано, що застосування екстракту плаценти може зменшувати прояви ниркового ушкодження в рамках експериментальної патології [20]. Отже, кріоекстракт плаценти (КЕП) як представник безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ) заслуговує на оцінку в моделях медикамент-індукованої нефропатії з позицій доказової патофізіології та відтворюваних кінцевих точок.

З іншого боку, сучасні уявлення про прогресування ниркових захворювань підкреслюють роль системного запалення та імунних взаємодій у формуванні

the concept of cell-free biopreparations has emerged, particularly the conditioned medium of mesenchymal stem cells (CM-MSCs), which contains biologically active components capable of reproducing a significant proportion of the protective effects of cell therapy [17]. Summarized preclinical data indicate that CM-MSCs in models of kidney injury can reduce tubulointerstitial inflammation and fibrosis, improve morphofunctional parameters, and modulate signaling pathways associated with hypoxia and profibrotic factors [18]. In particular, CM-MSCs have been shown to exert a direct cytoprotective effect on tubular epithelial cells by suppressing hypoxia-associated and profibrotic responses [17, 18].

Of particular interest are factors that may determine the immunoregulatory and anti-inflammatory activity of the MSC secretome, including lectins such as galectin-1 (Galectin-1), which is considered one of the mediators of the immunomodulatory effects of MSCs [19]. Experimental data demonstrate that pharmacological administration of Galectin-1 is capable of exerting anti-inflammatory and organ-protective effects in ischemia-reperfusion kidney injury, supporting the concept of the significance of this mediator for nephroprotection. Thus, standardization of CM-MSCs based on galectin-1 content represents a scientifically grounded approach to improving the reproducibility of biological effects and quality control of a cell-free product.

Alongside the MSC secretome approach, interest is growing in organ- and tissue-derived biopreparations that may contain natural complexes of trophic and regulatory molecules and demonstrate multimodal organ protection. Placental derivatives, given the unique biological role of the placenta in supporting growth and immune tolerance, are being studied as a source of bioactive factors; in preclinical models, placental extract has demonstrated the potential to reduce kidney injury, supporting the potential of placental products as components of nephroprotection [20, 21]. In particular, in mice with an adenine-induced model of kidney injury, administration of placental extract was shown to reduce manifestations of renal damage within experimental pathology [20]. Thus, placental cryoextract (PCE), as a representative of cell-free cryopreserved biological agents (CFCPBAs), warrants evaluation in models of drug-induced nephropathy from the standpoint of evidence-based pathophysiology and reproducible endpoints.

On the other hand, modern concepts of kidney disease progression emphasize the role of systemic inflammation and immune interactions in the development and maintenance of injury, creating scientific prerequisites for the search for immunomodulatory nephroprotective approaches. The spleen is a central immune organ involved in the regulation of innate and adaptive responses; therefore, investigation of agents that can potentially modulate immunoinflammatory components of drug-induced kidney injury, particularly within the CFCPBA framework, is conceptually justified. In this context, splenic cryoextract (SCE) should be evaluated not as an «analog» of NSAID antagonists, but as a potential bioregulator capable of influencing systemic inflammatory mechanisms accompanying nephrotoxicity [7].

An important element of nephroprotective study design is the comparison of experimental approaches with agents

та підтриманні ушкодження, що створює наукові передумови для пошуку імуномодулювальних підходів нефропротекції. Селезінка є центральним імунним органом, залученим у регуляцію вроджених і адаптивних відповідей, а отже концептуально виправданим є дослідження засобів, які потенційно можуть модулювати імунозапальні компоненти медикамент-індукованого ушкодження нирок, зокрема в рамках підходів БКБЗ. У цьому контексті кріоекстракт селезінки (КЕС) доцільно оцінювати не як «аналог» НПЗЗ-антагоністів, а як потенційний біорегулятор, здатний впливати на системні запальні механізми, які супроводжують нефротоксичність [7].

Важливим елементом дизайну нефропротекторних досліджень є порівняння експериментальних підходів із засобами, що мають клінічну доказову базу для урологічних/інфекційно-запальних станів та характеризуються протизапальними і спазмолітичними властивостями [22, 23]. Фітотерапевтичний комбінований препарат канефрон (Canephron® N), стандартизований рослинний продукт (BNO 1045), досліджувався у рандомізованих клінічних випробуваннях при неускладнених інфекціях нижніх сечових шляхів як неантибіотична альтернатива/комплементарний підхід, демонструючи потенціал зменшення симптомів і зниження потреби в антибіотиках у відповідних клінічних сценаріях. Клінічні дані також свідчать про можливість впливу BNO 1045 на запальні маркери в сечі (зокрема IL-6/IL-8) у рамках контрольованих досліджень, що узгоджується з концепцією протизапального ефекту як одного з механізмів дії. Отже, використання канефрону як референс-препарату в експериментальній моделі нефропатії є методологічно обґрунтованим для порівняльної оцінки біологічних засобів із потенційно протизапальними та нефропротекторними властивостями [22, 23].

З огляду на викладене, актуальним є пошук нефропротекторних інтервенцій, які одночасно впливають на судинно-ендотеліальну дисфункцію, оксидативно-нітрозативний стрес і білкові порушення, що характеризують НПЗЗ-індуковане ураження нирок [2]. Оскільки порушення NO-ергічного гомеостазу та протеїнурія відображають критичні ланки патогенезу та мають вимірювані біохімічні еквіваленти, їх використання як ключових результативних показників дозволяє цілеспрямовано оцінити ефективність нефропротекції в моделі КЕТ-індукованої нефропатії [4]. У цьому дослідженні увага зосереджена на безклітинних кріоконсервованих біологічних засобах (БКБЗ) – кріоекстракті плаценти (КЕП), кріоекстракті селезінки (КЕС) та кондиціонованому середовищі мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) – як на потенційних мультимодальних нефропротекторах, здатних модулювати запалення та стрес-асоційовані шляхи ушкодження [20]. Саме порівняльна оцінка їхнього впливу на маркери NO-ергічного та білкового гомеостазу в умовах КЕТ-індукованої нефропатії формує наукове підґрунтя для обґрунтування нових підходів профілактики й корекції НПЗЗ-нефротоксичності та уточнення патогенетичних механізмів нефропротекції клітинно-вільними біопрепаратами.

that have clinical evidence for urological and infectious-inflammatory conditions and are characterized by anti-inflammatory and antispasmodic properties [22, 23]. The phytotherapeutic combination drug Canephron® N, a standardized herbal product (BNO 1045), has been studied in randomized clinical trials for uncomplicated lower urinary tract infections as a non-antibiotic alternative or complementary approach, demonstrating the potential to reduce symptoms and decrease the need for antibiotics in relevant clinical scenarios. Clinical data also indicate the ability of BNO 1045 to influence urinary inflammatory markers (in particular IL-6/IL-8) within controlled studies, which is consistent with the concept of an anti-inflammatory effect as one of its mechanisms of action. Thus, the use of Canephron as a reference drug in an experimental model of nephropathy is methodologically justified for the comparative evaluation of biological agents with potentially anti-inflammatory and nephroprotective properties [22, 23].

In view of the above, the search for nephroprotective interventions that simultaneously affect vascular-endothelial dysfunction, oxidative–nitrosative stress, and protein disturbances characteristic of NSAID-induced kidney injury remains relevant [2]. Since disturbances of NO-ergic homeostasis and proteinuria reflect critical links in pathogenesis and have measurable biochemical equivalents, their use as key outcome measures allows targeted assessment of nephroprotective efficacy in a model of KET-induced nephropathy [4]. In this study, attention is focused on cell-free cryopreserved biological agents (CFCPBAs)–placental cryoextract (PCE), splenic cryoextract (SCE), and conditioned medium of mesenchymal stem cells (CM-MSCs)–as potential multimodal nephroprotectors capable of modulating inflammation and stress-associated injury pathways [20]. The comparative evaluation of their effects on markers of NO-ergic and protein homeostasis under conditions of KET-induced nephropathy forms the scientific basis for substantiating new approaches to the prevention and correction of NSAID nephrotoxicity and for clarifying the pathogenetic mechanisms of nephroprotection by cell-free biopreparations.

Мета роботи – оцінити роль NO-ергічної системи та білкового гомеостазу у формуванні нефропротективного ефекту безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (кріоекстракту плаценти, кріоекстракту селезінки та кондіціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин) у порівнянні з референс-препаратом канефроном на моделі кеторолак-індукованої нефропатії у щурів.

Objective – to evaluate the role of the NO-ergic system and protein homeostasis in the formation of the nephroprotective effect of cell-free cryopreserved biological agents (placental cryoextract, splenic cryoextract, and conditioned medium of mesenchymal stem cells) in comparison with the reference drug Canephron in a rat model of ketorolac-induced nephropathy.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для моделювання НПЗІ-індукованої нефропатії внутрішньошлунково (в/шл) 1 раз на день (р/д) вводили КЕТ («Кеторолак – Здоров'я», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна) у дозі 15 мг/кг маси тіла щоденно протягом 14 днів [25]. Дозу КЕТ (15 мг/кг) визначено з урахуванням наявних літературних даних. Alavi F.K. et al. показав, що саме така схема введення відтворює нефротоксичний ефект КЕТ у щурів [25]. Крім того, більш тривале застосування КЕТ у дозах 10–20 мг/кг *per os* протягом 21 дня також призводило до розвитку нефропатії, що підтверджено у дослідженні Rashidi F. et al. (2025 р.) [26].

Досліджувані БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) вводили через день (рис. 1) за 60 хв. до введення КЕТ на 5, 7, 9, 11 та 14 дні (усього 5 введенень).

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

To model NSAID-induced nephropathy, ketorolac (KET) («Ketorolac–Zdorovya», Pharmaceutical Company «Zdorovya» LLC, Ukraine) was administered intragastrically (i.g.) once daily at a dose of 15 mg/kg body weight for 14 days [25]. The KET dose (15 mg/kg) was selected based on available literature data. Alavi F.K. et al. demonstrated that this administration regimen reproduces the nephrotoxic effect of KET in rats [25]. In addition, longer-term administration of KET at doses of 10–20 mg/kg *per os* for 21 days also led to the development of nephropathy, as confirmed in the study by Rashidi F. et al. (2025) [26].

The investigated CFCPBAs (placental cryoextract, splenic cryoextract, and conditioned medium of mesenchymal stem cells) were administered every other day (Fig. 1), 60 minutes before KET administration, on days 5, 7, 9, 11, and 14 (a total of five administrations).

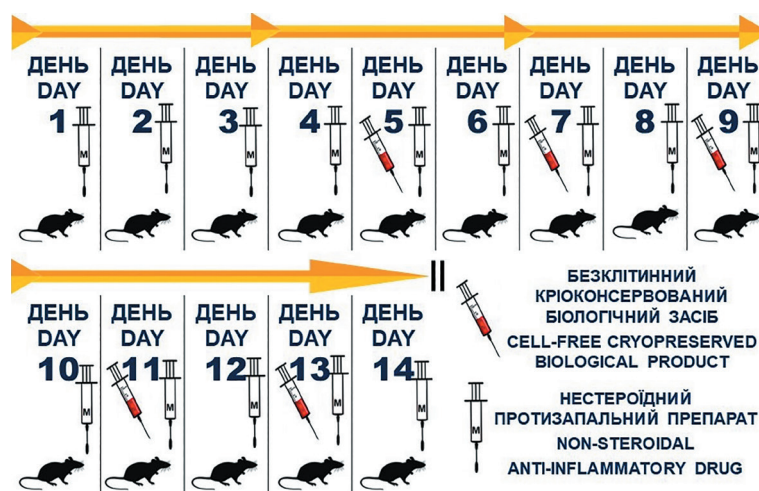


Рис. 1. Дизайн дослідження нефропротективної активності БКБЗ на моделі КЕТ-індукованої нефропатії
Fig. 1. Study design of the nephroprotective activity of CFCPBAs in a model of KET-induced nephropathy

Дослідження проведено на 42 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 6 груп по 7 тварин (табл. 1).

У якості референс-препарату застосовували комбінований рослинний засіб – канефрон («Канефрон® Н», Біонорика СЕ, Німеччина), що містить стандартизований екстракт ВНО-1040 із трави золототисячнику (*Herba Centaurii*), кореня любистку (*Radix Levistici*) та листя розмарину (*Folia Rosmarini*) [27]. Канефрон вводили в/шл у дозі 27 мг/кг маси тіла, яка була розрахована відповідно до методики, на 5, 7, 9, 11 та 14 дні дослідження (усього 5 введенень) нарізно з досліджуваним НПЗІ – за 60 хв до КЕТ [28, 29].

У дослідженні застосовували 3 типи безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів

The study was conducted on 42 male rats (200–220 g) randomized into 6 groups of 7 animals each (Table 1).

A combined herbal preparation, Canephron («Canephron® N», Bionorica SE, Germany), was used as the reference drug. It contains a standardized extract BNO-1040 from centaury herb (*Herba Centaurii*), lovage root (*Radix Levistici*), and rosemary leaves (*Folia Rosmarini*) [27]. Canephron was administered intragastrically at a dose of 27 mg/kg body weight, calculated according to the established methodology, on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment (a total of five administrations), separately from the investigated NSAID, 60 minutes before KET administration [28, 29].

(БКБЗ) – кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). Кожен із препаратів отримували за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням вимог асептики, біобезпеки та кріозбереження. Стандартизований за вмістом білка КЕП (1,5 мг білка на 1 мл) вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг маси тіла [30]. Стандартизований за вмістом білка КЕС (0,1 мг білка на 1 мл) вводили щурам в/м у дозі 5,0 мл/кг маси тіла [31, 32]. Препарат КС-МСК, стандартизований за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл) вводили щурам в/м у дозі 0,6 мл/кг маси тіла [33, 34].

Three types of cell-free cryopreserved biological agents (CFCPBAs) were used in the study: placental cryoextract (PCE), splenic cryoextract (SCE), and conditioned medium of mesenchymal stem cells (CM-MSCs). Each preparation was obtained using standardized biotechnological protocols in compliance with aseptic, biosafety, and cryopreservation requirements. The protein-standardized PCE (1.5 mg protein per 1 ml) was administered intramuscularly at a dose of 2.5 ml/kg body weight [30]. The protein-standardized SCE (0.1 mg protein per 1 ml) was administered intramuscularly at a dose of 5.0 ml/kg body weight [31, 32]. The CM-MSC preparation, standardized by galectin-1 content (6.0 pg/ml), was administered intramuscularly at a dose of 0.6 ml/kg body weight [33, 34].

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування КЕТ-індукованою нефропатією (N = 42)
Table 1. Distribution of experimental animals by groups and conditions of modeling and treatment of KET-induced nephropathy (N = 42)

Група Group	n	Умови експерименту / Experimental conditions
I	7	інтактні щури, яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура [29]; / Intact rats that received intramuscular injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 ml/kg body weight on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment [29];
II	7	щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією без лікування (контрольна група), яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [29]; / Rats with modeled KET-induced nephropathy without treatment (control group) that received intramuscular injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 ml/kg on days 5, 7, 9, 11, and 14 [29];
III	7	щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні експерименту в/шл вводили референс-препарат канефрон у дозі 27 мг/кг [28]; / Rats with modeled KET-induced nephropathy that received intragastric administration of the reference drug Canephron at a dose of 27 mg/kg on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment [28];
IV	7	щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [30]; / Rats with modeled KET-induced nephropathy that received intramuscular administration of placental cryoextract at a dose of 2.5 ml/kg on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment [30];
V	7	щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [32]; / Rats with modeled KET-induced nephropathy that received intramuscular administration of splenic cryoextract at a dose of 5.0 ml/kg on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment [32];
VI	7	щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5, 7, 9, 11 та 14 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [33, 34] / Rats with modeled KET-induced nephropathy that received intramuscular administration of conditioned medium of mesenchymal stem cells at a dose of 0.6 ml/kg on days 5, 7, 9, 11, and 14 of the experiment [33, 34].

На 15-ту добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров [35].

Рівень білка та вміст білкових фракцій визначали методом Lowry O. H. et al. спектрофотометрично за біуретовою реакцією при $\lambda = 546$ нм. Фракції (альбуміни, глобуліни) визначали нефелометрично у фосфатних буферах ($\lambda = 625$ нм). Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка – г/л; сеча (протеїнурія) – мг/добу [36].

Концентрацію метаболітів NO у крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією Griess P. Вміст NO визначали за світлопоглинанням при довжині хвилі $\lambda = 540$ нм. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – мкмоль/л [36].

Методи статистичної обробки

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням програмного пакета «Microsoft

On day 15, the animals were withdrawn from the experiment by decapitation, after which mixed venous–arterial blood was collected [35].

Total protein level and the content of protein fractions were determined by the method of Lowry O.H. et al. using spectrophotometry based on the biuret reaction at $\lambda = 546$ nm. Protein fractions (albumins, globulins) were determined nephelometrically in phosphate buffers ($\lambda = 625$ nm). Biological material and units of measurement: serum – g/L; urine (proteinuria) – mg/day [36].

The concentration of nitric oxide (NO) metabolites in blood was determined by a spectrophotometric method using the Griess reaction. NO content was assessed by light absorption at a wavelength of $\lambda = 540$ nm. Biological material and units of measurement: blood serum – $\mu\text{mol/L}$ [36].

Statistical analysis methods

Statistical analysis of the obtained results was performed using the software package «Microsoft Office

Office Excel 2010», що забезпечувало первинну обробку даних, розрахунок основних параметрів варіаційної статистики та побудову графіків для візуалізації результатів. Характер розподілу вибірок оцінювали за допомогою W-критерію Шапіро–Вілکا ($n < 50$), який вважається найбільш чутливим для невеликих вибірок та дозволяє визначати відповідність емпіричних даних закону нормального розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена. У разі підтвердження нормальності розподілу відмінності між незалежними вибірками визначали за допомогою t-критерію Стьюдента, який дає змогу оцінити середні значення та їх відмінності з урахуванням стандартної похибки. Якщо ж дані не відповідали умовам нормального розподілу, застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, що дозволяє коректно порівнювати вибірки за ранговими показниками.

Рівень статистичної вірогідності результатів визначали за загальноприйнятими значеннями: $p < 0,05$, $p < 0,01$ (статистично значущо), $p < 0,005$ (високий рівень значущості) та $p < 0,001$ (надзвичайно високий рівень достовірності). Результати з нормальним розподілом наводили у вигляді $M \pm m$ (середнє значення $\pm$ стандартна похибка середнього; $M \pm SE$) із зазначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ). За умов ненормального розподілу результати подавали у вигляді $Me [LQ; UQ]$, де Me – медіана, LQ – нижній квартиль, UQ – верхній квартиль, що дозволяє більш адекватно відображати варіації в асиметричних вибірках [38, 39].

РЕЗУЛЬТАТИ

Аналіз показників NO-ергічного та білкового гомеостазу на тлі КЕТ-індукованої нефропатії дозволив деталізувати механізми нефропротекторної дії БКБЗ (табл. 2). Отримані дані свідчать, що розвиток змодельованої патології супроводжувався вираженою активацією синтезу оксиду нітрогену та його метаболітів, глибоким пригніченням синтезу альбумінів і формуванням протеїнурії, що відображає комплексне ушкодження як судинного, так і клубочково-канальцевого апарату нирок.

В інтактних тварин концентрація метаболітів NO (табл. 2) у крові становила $12,9 \pm 1,9$ мкмоль/л (95% ДІ: 9,2–16,5), що відповідає фізіологічному рівню й забезпечує адекватний баланс між вазодилатацією та контролем внутрішньониркового кровотоку. Вміст альбумінів у плазмі був стабільним – 32 г/л, тоді як протеїнурія не перевищувала $3,4 \pm 0,6$ мг/добу (95% ДІ: 2,3–4,5), що свідчить про цілісність клубочкового фільтра та відсутність пошкодження канальців [29; 38].

На тлі введення КЕТ у щурів контрольної групи виявлено різке порушення зазначених показників – концентрація метаболітів NO підвищилася майже удвічі – до $24,6 \pm 1,9$ мкмоль/л (95% ДІ: 20,8–28,3), що на 91,1% перевищувало рівень інтактних тварин ($p < 0,001$). Таке зростання можна розглядати як наслідок гіперпродукції NO у відповідь на токсичне ушкодження ендотелію та активацію індукційної NO-синтази. Одночасно спостерігалось критичне зниження рівня альбуміну – до 10 [8; 15] г/л, що на 68,8% менше за норму ($p < 0,001$). Цей показник відображає глибокий дисбаланс у білковому гомеостазі,

Excel 2010», which provided primary data processing, calculation of basic parameters of variation statistics, and construction of graphs for visualization of the results. The distribution pattern of the samples was assessed using the Shapiro–Wilk W test ($n < 50$), which is considered the most sensitive for small samples and allows determination of conformity of empirical data to the normal distribution. Homogeneity of variances was tested using Levene's test.

If normal distribution was confirmed, differences between independent samples were assessed using Student's *t* test, which allows evaluation of mean values and their differences taking into account the standard error. If the data did not meet the criteria for normal distribution, the nonparametric Mann–Whitney U test was applied, enabling correct comparison of samples based on ranked data.

The level of statistical significance was determined according to generally accepted thresholds: $p < 0.05$, $p < 0.01$ (statistically significant), $p < 0.005$ (high level of significance), and $p < 0.001$ (very high level of significance). Results with normal distribution were presented as $M \pm m$ (mean $\pm$ standard error of the mean; $M \pm SE$) with indication of the 95% confidence interval (CI). In the case of non-normal distribution, results were presented as $Me [LQ; UQ]$, where Me is the median, LQ is the lower quartile, and UQ is the upper quartile, which allows more adequate representation of variability in asymmetric samples [38, 39].

RESULTS

Analysis of the indicators of NO-ergic and protein homeostasis in the setting of KET-induced nephropathy made it possible to detail the mechanisms of the nephroprotective action of CFCPBAs (Table 2). The obtained data indicate that the development of the modeled pathology was accompanied by pronounced activation of nitric oxide synthesis and its metabolites, profound suppression of albumin synthesis, and the formation of proteinuria, reflecting complex injury to both the vascular and the glomerulotubular apparatus of the kidneys.

In intact animals, the concentration of NO metabolites (Table 2) in blood was 12.9 ± 1.9 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: 9.2–16.5), which corresponds to the physiological level and ensures an adequate balance between vasodilation and control of intrarenal blood flow. Plasma albumin content was stable at 32 g/L, while proteinuria did not exceed 3.4 ± 0.6 mg/day (95% CI: 2.3–4.5), indicating integrity of the glomerular filter and absence of tubular damage [29; 38].

Against the background of KET administration, rats in the control group demonstrated pronounced disturbances in the studied parameters. The concentration of NO metabolites increased almost twofold, reaching 24.6 ± 1.9 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: 20.8–28.3), which was 91.1% higher than in intact animals ($p < 0.001$). This increase may be regarded as a consequence of NO hyperproduction in response to toxic endothelial injury and activation of inducible NO synthase. Simultaneously, a critical decrease in albumin level was observed, down to 10 [8; 15] g/L, which was 68.8% lower than normal values ($p < 0.001$). This indicator reflects a profound imbalance

Таблиця 2. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на показники NO-ергічного та білкового гомеостазу у щурів з КЕТ-індукованою нефропатією ($M \pm m$ (95% ДІ) або Me [LQ; UQ], $n = 42$)
Table 2. Effects of placental cryoextract, splenic cryoextract, conditioned medium of mesenchymal stem cells, and Canephron on indicators of NO-ergic and protein homeostasis in rats with KET-induced nephropathy ($M \pm m$ (95% CI) or Me [LQ; UQ], $n = 42$)

Досліджуваний показник, одиниці вимірювання / Measured parameter, units of measurement	Умови експерименту/Experimental conditions					
	I (1) група group	II (2) група group	III (3) група group	IV (4) група group	V (5) група group	VI (6) група group
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (KET) Control (KET)	КЕТ + канефрон KET + Canephron	КЕТ + КЕП KET + PCE	КЕТ + КЕС KET + SCE	КЕТ + КС-МСК KET + CM-MSCs
n	7	7	7	7	7	7
Концентрації метаболітів NO у крові, мкмоль/л / Concentration of NO metabolites in blood, $\mu\text{mol/L}$	12,9 $\pm$ 1,9 (95% ДІ: 9,2–16,5) 95% CI: 9,2–16,5	24,6 $\pm$ 1,9 (95% ДІ: 20,8–28,3) 95% CI: 20,8–28,3 $p_1 < 0,001$ [91,1%]	14,3 $\pm$ 1,1 (95% ДІ: 12,1–16,5) 95% CI: 12,1–16,5 $p_2 < 0,001$ [41,9%]	16,4 $\pm$ 1,3 (95% ДІ: 14,0–18,9) 95% CI: 14,0–18,9 $p_2 < 0,001$ [33,1%] $p_3 = 0,2$ [15,0%]	16,9 $\pm$ 1,2 (95% ДІ: 14,6–19,1) 95% CI: 14,6–19,1 $p_2 = 0,005$ [31,4%] $p_3 = 0,14$ [18,0%]	14,4 $\pm$ 1,6 (95% ДІ: 11,3–17,6) 95% CI: 11,3–17,6 $p_2 = 0,002$ [41,3%] $p_3 = 0,9$ [1,0%]
Вміст альбумінів в крові, г/л / Albumin content in blood, g/L	32 [29; 38]	10 [8; 15] $p_1 < 0,001$ [68,8%]	24 [18; 30] $p_2 = 0,002$ [40,0%]	26 [24; 30] $p_2 < 0,001$ [160,0%] $p_3 = 0,2$ [8,3%]	27,0 [19; 29] $p_2 = 0,004$ [170,0%] $p_3 = 0,4$ [12,5%]	32 [25; 32] $p_2 < 0,001$ [220,0%] $p_3 = 0,2$ [33,3%]
Протеїнурія, мг/добу / Proteinuria, mg/day	3,4 $\pm$ 0,6 (95% ДІ: 2,3–4,5) 95% CI: 2,3–4,5	21,4 $\pm$ 1,6 (95% ДІ: 18,3–24,5) 95% CI: 18,3–24,5 $p_1 < 0,001$ [525,0%]	16,7 $\pm$ 2,1 (95% ДІ: 12,5–20,9) 95% CI: 12,5–20,9 $p_2 = 0,1$ [22,0%]	14,0 $\pm$ 1,1 (95% ДІ: 11,9–16,1) 95% CI: 11,9–16,1 $p_2 < 0,001$ [34,7%] $p_3 = 0,28$ [16,9%]	14,3 $\pm$ 1,4 (95% ДІ: 11,5–17,0) 95% CI: 11,5–17,0 $p_2 = 0,005$ [33,3%] $p_3 = 0,4$ [14,5%]	10,9 $\pm$ 1,2 (95% ДІ: 8,5–13,2) 95% CI: 8,5–13,2 $p_2 < 0,001$ [49,3%] $p_3 = 0,035$ [35,0%]

Примітки / Notes.

p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексом $1, 2, 3$ вказано номер групи, з показниками якої проведено порівняння.

p_1 – level of statistical significance of differences between indicators;

[%] – percentage difference between indicators;

Indices $1, 2$, and 3 indicate the group number with which the comparison was performed.

зумовлений як зниженням синтетичної функції печінки, так і підвищеною втратою білка із сечею. Протеїнурія досягала $21,4 \pm 1,6$ мг/добу (95% ДІ: 18,3–24,5), що у 5,25 раза перевищувало інтактні значення ($p < 0,001$). Сукупність цих змін підтверджує розвиток тяжкої нефропатії з вираженим ушкодженням фільтраційного бар'єру та вторинними метаболічними розладами.

Використання канефрону продемонструвало часткову корекцію виявлених змін. Концентрація метаболітів NO знизилася до $14,3 \pm 1,1$ мкмоль/л (95% ДІ: 12,1–16,5), що на 41,9% нижче від контролю ($p < 0,001$) і лише на 11% перевищувало рівень інтактних тварин. Це вказує на ефективне гальмування гіперпродукції NO, що могло бути пов'язане з антиоксидантними властивостями препарату. Вміст альбуміну в крові підвищився до 24 [18; 30] г/л, що на 40,0% вище від контрольної групи ($p = 0,002$), проте залишався нижчим за інтактний рівень. Протеїнурія знизилася до $16,7 \pm 2,1$ мг/добу (95% ДІ: 12,5–20,9), що відповідало зменшенню на 22,0% порівняно з контролем, однак не досягло статистичної значущості ($p = 0,1$). Отже, канефрон сприяв стабілізації NO-ергічного гомеостазу та частковому відновленню білкового обміну, але його вплив на протеїнурію був обмеженим.

Застосування КЕП виявило більш виражені позитивні ефекти. Концентрація метаболітів NO становила

в protein homeostasis, caused both by reduced hepatic synthetic function and increased urinary protein loss. Proteinuria reached 21.4 ± 1.6 mg/day (95% CI: 18.3–24.5), which was 5.25-fold higher than in intact animals ($p < 0.001$). Taken together, these changes confirm the development of severe nephropathy with marked damage to the filtration barrier and secondary metabolic disturbances.

Administration of Canephron demonstrated partial correction of the detected changes. The concentration of NO metabolites decreased to 14.3 ± 1.1 $\mu\text{mol/L}$ (95% CI: 12.1–16.5), which was 41.9% lower than in the control group ($p < 0.001$) and only 11% higher than in intact animals. This indicates effective suppression of NO hyperproduction, which may be associated with the antioxidant properties of the drug. Blood albumin content increased to 24 [18; 30] g/L, which was 40.0% higher than in the control group ($p = 0.002$), although it remained below intact levels. Proteinuria decreased to 16.7 ± 2.1 mg/day (95% CI: 12.5–20.9), corresponding to a 22.0% reduction compared with control; however, this change did not reach statistical significance ($p = 0.1$). Thus, Canephron contributed to stabilization of NO-ergic homeostasis and partial restoration of protein metabolism, but its effect on proteinuria was limited.

Administration of placental cryoextract (PCE) produced more pronounced positive effects. The

16,4 ± 1,3 мкмоль/л (95% ДІ: 14,0–18,9), що на 33,1% нижче від контрольних значень ($p < 0,001$). Хоча цей рівень був дещо вищим, ніж у групі з канефроном, тенденція до нормалізації залишалася очевидною. Вміст альбумінів у плазмі підвищився до 26 [24; 30] г/л, що на 160,0% вище від контролю ($p < 0,001$) і майже досягав референтних значень. Протеїнурія у цій групі знизилася до 14,0 ± 1,1 мг/добу (95% ДІ: 11,9–16,1), що відповідало зменшенню на 34,7% відносно контролю ($p < 0,001$). Таким чином, КЕП забезпечував одночасне покращення обох складових білкового гомеостазу – підвищення рівня альбуміну та зниження втрат із сечею, що можна трактувати як прояв його нефропротекторних властивостей.

КЕС мав подібний профіль дії, хоча ефекти виглядали трохи слабшими. Рівень метаболітів NO становив 16,9 ± 1,2 мкмоль/л (95% ДІ: 14,6–19,1), що на 31,4% нижче від контролю ($p = 0,005$). Концентрація альбумінів підвищилася до 27 [19; 29] г/л, що на 170,0% вище від контрольних значень ($p = 0,004$). Протеїнурія у цій групі була 14,3 ± 1,4 мг/добу (95% ДІ: 11,5–17,0), що на 33,3% менше від контролю ($p = 0,005$). Хоча статистично ці показники не відрізнялися від групи КЕП, спостерігалася тенденція до більш вираженого відновлення альбуміну, при дещо вищому рівні протеїнурії. Це дозволяє припустити, що механізми дії КЕС більшою мірою пов'язані з підтримкою білково-синтетичних процесів, ніж із захистом клубочкового бар'єру.

Найсильніші ефекти зафіксовано у групі КС-МСК. Концентрація метаболітів NO знизилася до 14,4 ± 1,6 мкмоль/л (95% ДІ: 11,3–17,6), що на 41,3% менше за контроль ($p = 0,002$), і практично відповідала рівню у тварин, які отримували канефрон. При цьому рівень альбуміну зріс до 32 [25; 32] г/л, що на 220,0% вище за контроль ($p < 0,001$) і повністю співпадав із інтактними значеннями. Протеїнурія знизилася до 10,9 ± 1,2 мг/добу (95% ДІ: 8,5–13,2), що означало зменшення на 49,3% відносно контролю ($p < 0,001$) і було достовірно нижче за групу КЕП ($p = 0,035$). Таким чином, саме КС-МСК забезпечував найповніше відновлення як NO-ергічного, так і білкового гомеостазу, поєднуючи ефекти канефрону та КЕП/КЕС, але перевершуючи їх за ступенем корекції протеїнурії та рівня альбуміну.

Таким чином, можна відзначити, що КЕТ-індукована нефропатія, по-перше, супроводжується гіперпродукцією NO та глибокими порушеннями білкового обміну, що проявляються гіпоальбумінемією та значною протеїнурією. По-друге, застосування як канефрону, так і БКБЗ дозволяє істотно послабити ці патологічні порушення, хоча вираженість ефектів різниться. По-третє, КЕП і КЕС забезпечують подібний вплив, із помітним підвищенням рівня альбуміну й зниженням протеїнурії. Найбільш ефективним виявився КС-МСК, що відновлював практично всі показники до значень інтактних тварин.

Таким чином, отримані результати підтверджують вирішальну роль NO-ергічного та білкового гомеостазу у реалізації нефропротекторного ефекту БКБЗ. Особливо перспективним виглядає застосування КС-МСК, оскільки цей засіб здатен забезпечити одночасну корекцію гіперпродукції NO, відновлення рівня альбумінів та зменшення протеїнурії, що створює

concentration of NO metabolites was 16.4 ± 1.3 μmol/L (95% CI: 14.0–18.9), which was 33.1% lower than control values ($p < 0.001$). Although this level was slightly higher than in the Canephron group, the tendency toward normalization remained evident. Plasma albumin content increased to 26 [24; 30] g/L, which was 160.0% higher than in the control group ($p < 0.001$) and nearly reached reference values. Proteinuria in this group decreased to 14.0 ± 1.1 mg/day (95% CI: 11.9–16.1), corresponding to a 34.7% reduction relative to control ($p < 0.001$). Thus, PCE provided simultaneous improvement of both components of protein homeostasis—an increase in albumin level and a reduction in urinary protein loss—indicating its nephroprotective properties.

Splenic cryoextract (SCE) showed a similar profile of action, although the effects appeared slightly weaker. The level of NO metabolites was 16.9 ± 1.2 μmol/L (95% CI: 14.6–19.1), which was 31.4% lower than in the control group ($p = 0.005$). Albumin concentration increased to 27 [19; 29] g/L, which was 170.0% higher than control values ($p = 0.004$). Proteinuria in this group was 14.3 ± 1.4 mg/day (95% CI: 11.5–17.0), representing a 33.3% reduction compared with control ($p = 0.005$). Although these parameters did not differ statistically from the PCE group, a tendency toward more pronounced albumin restoration with slightly higher proteinuria was observed. This suggests that the mechanisms of SCE action may be more closely related to support of protein-synthetic processes than to protection of the glomerular barrier.

The most pronounced effects were observed in the CM-MSK group. The concentration of NO metabolites decreased to 14.4 ± 1.6 μmol/L (95% CI: 11.3–17.6), which was 41.3% lower than control values ($p = 0.002$) and was almost identical to that observed in animals treated with Canephron. At the same time, albumin levels increased to 32 [25; 32] g/L, which was 220.0% higher than in the control group ($p < 0.001$) and fully corresponded to intact values. Proteinuria decreased to 10.9 ± 1.2 mg/day (95% CI: 8.5–13.2), representing a 49.3% reduction compared with control ($p < 0.001$), and was significantly lower than in the PCE group ($p = 0.035$). Thus, CM-MSCs provided the most complete restoration of both NO-ergic and protein homeostasis, combining the effects of Canephron and PCE/SCE while surpassing them in terms of correction of proteinuria and albumin levels.

Overall, KET-induced nephropathy is characterized, first, by NO hyperproduction and profound disturbances of protein metabolism manifested by hypoalbuminemia and marked proteinuria. Second, the use of both Canephron and CFCPBAs significantly attenuates these pathological changes, although the magnitude of effects differs. Third, PCE and SCE exert similar effects, with a marked increase in albumin levels and a reduction in proteinuria. The most effective intervention was CM-MSCs, which restored nearly all parameters to values observed in intact animals.

Thus, the obtained results confirm the decisive role of NO-ergic and protein homeostasis in the realization of the nephroprotective effects of CFCPBAs. The use of CM-MSCs appears particularly promising, as this agent is capable of simultaneously correcting NO hyperproduction, restoring albumin levels, and reducing proteinuria, thereby providing a strong basis for

потужну основу для збереження функціональної активності нирок при НПЗ3-індукованій нефропатії.

preservation of renal functional activity in NSAID-induced nephropathy.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати демонструють, що 14-денне в/шл введення КЕТ (15 мг/кг) відтворює фенотип НПЗ3-індукованого ураження нирок, який поєднує (1) істотні зсуви NO-ергічного гомеостазу (підвищення NOx майже вдвічі), (2) глибокі порушення білкового гомеостазу з гіпоальбумінемією та (3) виражену протеїнурію. Така «тріада» є патогенетично узгодженою з сучасними уявленнями про НПЗ3-нефро-токсичність, де первинна гемодинамічна ланка (пригнічення ниркових простагландинів внаслідок інгібування ЦОГ) запускає каскади ішемії/гіпоксії, тубулярного стресу, запалення і вторинної дисфункції клубочково-канальцевого апарату, що може клінічно маніфестувати гострим ушкодженням нирок та/або погіршенням перебігу хронічної хвороби нирок у вразливих групах пацієнтів. Важливо, що сучасні огляди підкреслюють: нефротоксичність НПЗ3 не зводиться до «чистої» вазоконстрикції аферентної артеріоли, а включає імунно-запальні та окислативно-нітрозативні механізми, які здатні підтримувати ураження навіть після припинення тригера або в умовах повторних експозицій.

У контрольній групі (KET без лікування) концентрація NOx зросла на 91,1% відносно інтактних тварин, що узгоджується з концепцією «зсуву» від фізіологічної ендотеліальної NO-сигналізації до стрес-індукованої iNOS-активації при гострому ушкодженні нирок. У сучасній літературі щодо гострого ураження нирок підкреслюється, що NO-біологія є контекст-залежною: дефіцит біодоступного NO може співіснувати з гіперпродукцією реактивних азотвмісних метаболітів та пероксинітриту, формуючи нітрозативний стрес і пошкодження мікроциркуляції та тубулярного епітелію. Зокрема, при запально-опосередкованих формах гострого ураження нирок демонструється підвищення iNOS, NOX2, маркерів нітрування (нітро-тирозин) у залучених імунних клітинах із паралельним погіршенням функціональних показників нирок [40]. Це надає доказову основу для трактування зростання NOx у нашій моделі як інтегрального відображення запально-окислативного компонента КЕТ-нефропатії, а не як «компенсаторної» вазодилатації.

KET спричинив різке падіння альбуміну (10 г/л проти 32 г/л у інтактних) та 5,25-разове зростання протеїнурії. Сучасні огляди НПЗ3-нефротоксичності підкреслюють, що НПЗ3 можуть викликати не лише гемодинамічне гостре ураження нирок, але й тубуло-інтерстиціальні ураження та зміни бар'єрної функції, які супроводжуються протеїнурією як маркером і потенційним медіатором тубулоінтерстиціального запалення (через ендоцитоз білків у проксимальних канальцях і запуск прозапальних сигнальних каскадів). З практичної точки зору важливо, що у нашій моделі протеїнурія коригується терапією неоднаково, тоді як альбумінемія відновлюється більш виражено (особливо на КС-МСК). Це може вказувати на різні «точки прикладання» втручання: (а) вплив на системне запалення/катаболізм і, відповідно, на підтримання альбумінового пулу; (б) вплив на клубочковий

DISCUSSION

The obtained results demonstrate that 14-day intragastric administration of KET (15 mg/kg) reproduces a phenotype of NSAID-induced kidney injury that combines (1) significant shifts in NO-ergic homeostasis (an almost twofold increase in NOx), (2) profound disturbances of protein homeostasis with hypoalbuminemia, and (3) pronounced proteinuria. This «triad» is pathogenetically consistent with current concepts of NSAID nephrotoxicity, in which the primary hemodynamic component (suppression of renal prostaglandins due to COX inhibition) triggers cascades of ischemia/hypoxia, tubular stress, inflammation, and secondary dysfunction of the glomerulotubular apparatus, which may clinically manifest as acute kidney injury and/or worsening of chronic kidney disease in vulnerable patient populations. Importantly, contemporary reviews emphasize that NSAID nephrotoxicity is not limited to «pure» afferent arteriolar vasoconstriction but also involves immunoinflammatory and oxidative–nitrosative mechanisms that may sustain injury even after removal of the trigger or under conditions of repeated exposure.

In the control group (KET without treatment), NOx concentration increased by 91.1% compared with intact animals, which is consistent with the concept of a «shift» from physiological endothelial NO signaling toward stress-induced iNOS activation in acute kidney injury. Current literature on acute kidney injury highlights that NO biology is context-dependent: a deficiency of bioavailable NO may coexist with hyperproduction of reactive nitrogen metabolites and peroxynitrite, leading to nitrosative stress and damage to the microcirculation and tubular epithelium. In particular, inflammation-mediated forms of acute kidney injury demonstrate increased iNOS and NOX2 expression and elevated nitration markers (nitrotyrosine) in involved immune cells, accompanied by deterioration of renal functional parameters [40]. This provides an evidence-based rationale to interpret the increase in NOx in our model as an integral reflection of the inflammatory–oxidative component of KET-induced nephropathy rather than as «compensatory» vasodilation.

KET caused a sharp decline in albumin levels (10 g/L vs 32 g/L in intact animals) and a 5.25-fold increase in proteinuria. Contemporary reviews of NSAID nephrotoxicity emphasize that NSAIDs can induce not only hemodynamic acute kidney injury but also tubulointerstitial lesions and alterations of barrier function, which are accompanied by proteinuria as both a marker and a potential mediator of tubulointerstitial inflammation (via protein endocytosis in proximal tubules and activation of proinflammatory signaling cascades). From a practical standpoint, it is important that in our model proteinuria was corrected to varying degrees by therapy, whereas albuminemia was restored more markedly (especially with CM-MSCs). This may indicate different «targets» of intervention: (a) effects on systemic inflammation/catabolism and, consequently, maintenance of the albumin pool; and (b) effects on the glomerular barrier and/or tubular reabsorption, which directly determine daily protein loss.

бар'єр/тубулярну реабсорбцію, що безпосередньо визначає добові втрати білка.

Показово, що найкращий профіль має КС-МСК: нормалізація альбуміну до інтактних значень і максимальне зниження протеїнурії (на 49,3% проти контролю), причому протеїнурія була достовірно нижчою, ніж у групі КЕП. Такий «двофазний» ефект (і системний, і нирковий) добре узгоджується з сучасною парадигмою паракринної дії МСК/їх секретому.

Починаючи з 2019 р., накопичено переконливу доклінічну доказову базу, що ключові ефекти МСК при ураженнях нирок реалізуються переважно через секретом (цитокіни, фактори росту, ліпіди, мікроРНК та позаклітинні везикули), які зменшують запалення, апоптоз, оксидативний стрес і сприяють репарації тубулярного епітелію [41, 42, 43]. Важливо, що в оглядах підкреслюється саме мультимодальність: MSC-secretome одночасно впливає на ендотеліальну дисфункцію, імунну відповідь і метаболічний стрес тубулярних клітин, тобто на ті ланки, які й «зшивають» NO-ергічні та білкові порушення при гострому ураженні нирок. Це концептуально пояснює, чому у нашому дослідженні КС-МСК забезпечує найповніше відновлення як NOx, так і білкових показників.

Окремо варто відзначити, що останні експериментальні роботи демонструють прямі цитопротекторні ефекти conditioned medium на тубулярні епітеліальні клітини за умов ішемічного стресу/гіпоксії та пригнічення профібротичних відповідей, що важливо для профілактики переходу гострого ушкодження в хронічне ремоделювання. У нашій моделі це може відповідати більш ефективному зменшенню протеїнурії (як сурогату бар'єрної дисфункції та тубулярного стресу) саме на КС-МСК.

Як канефрон, так і БКБЗ, істотно знижували NOx відносно контролю, причому канефрон і КС-МСК демонстрували найближчу до інтактною нормалізацію. Сучасні огляди гострого ураження нирок підкреслюють центральну роль окисного стресу й взаємопідсилення ROS/RNS у пошкодженні тубулярного епітелію та мікроциркуляції; при цьому активація антиоксидантних програм розглядається як один із ключових протективних напрямків. На цьому тлі зниження NOx у групах лікування може інтерпретуватися як ослаблення запально-індукованої iNOS-активації та/або зменшення «витоку» NO у токсичні реактивні похідні (пероксинітрит), що в сумі знижує нітрозативний тиск на ниркову тканину.

КЕП у нашому дослідженні забезпечив значуще зниження протеїнурії та відновлення альбуміну майже до інтактного рівня при помірній нормалізації NOx. Для плацентарних похідних у сучасній літературі описується потенціал органопротекції через поєднання протизапальних, антиоксидантних і метаболічних ефектів. Показово є робота на аденін-індукованій моделі хронічного ураження нирок у мишей, де плацентарний екстракт зменшував тубулоінтерстиціальне ушкодження, фіброз і запальну інфільтрацію, що підтверджує реальність протизапального та антифібротичного компонентів дії плацентарних продуктів [44]. Хоча наша модель є гострішою й медикамент-індукованою, напрямок ефектів (зменшення білкових втрат і покращення системного

Notably, CM-MSCs demonstrated the most favorable profile: normalization of albumin to intact values and the greatest reduction in proteinuria (49.3% vs control), with proteinuria being significantly lower than in the PCE group. This «dual» effect (both systemic and renal) is well aligned with the current paradigm of the paracrine action of MSCs and their secretome.

Since 2019, a substantial preclinical evidence base has accumulated showing that the key effects of MSCs in kidney injury are mediated predominantly through the secretome (cytokines, growth factors, lipids, microRNAs, and extracellular vesicles), which reduce inflammation and apoptosis, attenuate oxidative stress, and promote repair of the tubular epithelium [41, 42, 43]. Importantly, reviews emphasize multimodality: the MSC secretome simultaneously affects endothelial dysfunction, immune responses, and metabolic stress of tubular cells—precisely the links that integrate NO-ergic and protein disturbances in acute kidney injury. This conceptually explains why, in our study, CM-MSCs provided the most complete restoration of both NOx and protein parameters.

It should also be noted that recent experimental studies demonstrate direct cytoprotective effects of conditioned medium on tubular epithelial cells under ischemic stress/hypoxia and suppression of profibrotic responses, which is important for preventing the transition from acute injury to chronic remodeling. In our model, this may correspond to the more effective reduction of proteinuria (as a surrogate of barrier dysfunction and tubular stress) observed specifically with CM-MSCs.

Both Canephron and CFCPBAs significantly reduced NOx compared with control, with Canephron and CM-MSCs showing normalization closest to intact values. Contemporary reviews of acute kidney injury emphasize the central role of oxidative stress and the synergistic amplification of ROS/RNS in damage to tubular epithelium and microcirculation, while activation of antioxidant programs is considered a key protective strategy. Against this background, the reduction of NOx in the treated groups may be interpreted as attenuation of inflammation-induced iNOS activation and/or a decrease in NO «leakage» into toxic reactive derivatives (peroxynitrite), thereby reducing nitrosative pressure on renal tissue.

In our study, PCE provided a significant reduction in proteinuria and restoration of albumin to near-intact levels, along with moderate normalization of NOx. In the current literature, placental derivatives are described as having organoprotective potential through a combination of anti-inflammatory, antioxidant, and metabolic effects. A notable study using an adenine-induced model of chronic kidney injury in mice showed that placental extract reduced tubulointerstitial damage, fibrosis, and inflammatory infiltration, supporting the presence of anti-inflammatory and antifibrotic components of action of placental products [44]. Although our model is more acute and drug-induced, the direction of effects (reduced protein loss and improvement of the systemic protein pool) is consistent with the concept of «trophic support» and modulation of inflammation.

At the same time, the difference between PCE and CM-MSCs with respect to proteinuria (in favor of CM-MSCs) may reflect differences in «targeting» tubular stress and microcirculation: the MSC secretome exerts

білкового пулу) узгоджується з концепцією «трофічної підтримки» та модуляції запалення.

Водночас, відмінність між КЕП і КС-МСК щодо протеїнурії (на користь КС-МСК) може відображати різницю у «націлюванні» на тубулярний стрес і мікроциркуляцію: MSC-secretome більш прямо та системно впливає на ключові ланки гострого ураження нирок (імунна відповідь + ендотелій + тубулярна репарація), тоді як плацентарні екстракти можуть мати більш варіабельний склад і, відповідно, менш відтворюваний вплив на бар'єрні механізми – саме тому стандартизація та контроль якості є критичними для цього класу засобів.

КЕС у нашому дослідженні мав профіль, близький до КЕП (зниження NOx і протеїнурії та підвищення альбуміну). Щоб інтерпретація залишалась строго доказовою, доцільно обговорювати КЕС не через «прямий» нефротропізм, а через сучасну концепцію нирково-селезінкової осі та системної імунної регуляції при ураженні нирок. Окремо показано, що модифікація холінергічного протизапального шляху із залученням селезінки (через фармакологічні впливи або нейроімунні механізми) може зменшувати тяжкість сепсис-індукованого ураження нирок, а ефекти частково залежать від наявності селезінки [45]. Також оглядові роботи узагальнюють нейроімунні взаємодії «нирка-нервова система-селезінка» як перспективну рамку для терапії запально-опосередкованого ураження нирок [46].

ВИСНОВКИ

Кетороллак-індукована нефропатія у щурів супроводжується статистично значущим підвищенням концентрації метаболітів оксиду нітрогену на 91,1% ($p < 0,001$), зниженням рівня альбумінів у крові на 68,8% ($p < 0,001$) та зростанням протеїнурії у 5,25 рази ($p < 0,001$) порівняно з інтактними тваринами, що відображає виражене ураження судинно- клубочково-канальцевого апарату нирок.

Застосування кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки достовірно знижувало рівень метаболітів оксиду нітрогену на 33,1% ($p < 0,001$) та 31,4% ($p = 0,005$) відповідно, підвищувало концентрацію альбумінів на 160,0–170,0% ($p < 0,01$) і зменшувало протеїнурію на 33,3–34,7% ($p \leq 0,005$) відносно контрольної групи, що свідчить про помірний нефропротекторний ефект цих біологічних засобів.

Кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин забезпечувало найбільш виражену нефропротекцію, знижуючи рівень метаболітів оксиду нітрогену на 41,3% ($p = 0,002$), підвищуючи концентрацію альбумінів на 220,0% ($p < 0,001$) та зменшуючи протеїнурію на 49,3% ($p < 0,001$) порівняно з контролем, із достовірною перевагою щодо зниження протеїнурії відносно кріоекстракту плаценти ($p = 0,035$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Lucas G.N.C., Leitão A.C.C., Alencar R.L., Xavier R.M.F., Daher E.F., Silva Junior G.B.D. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2019. Vol. 41, №. 1. P. 124–130. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>

a more direct and systemic influence on key components of acute kidney injury (immune response + endothelium + tubular repair), whereas placental extracts may have a more variable composition and, consequently, less reproducible effects on barrier mechanisms-highlighting the critical importance of standardization and quality control for this class of agents.

In our study, SCE exhibited a profile similar to PCE (reduction of NOx and proteinuria and an increase in albumin). To maintain a strictly evidence-based interpretation, it is appropriate to discuss SCE not in terms of «direct» nephrotropism but within the modern concept of the kidney–spleen axis and systemic immune regulation in kidney injury. It has been shown that modulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway involving the spleen (through pharmacological or neuroimmune mechanisms) can reduce the severity of sepsis-induced kidney injury, with effects partially dependent on the presence of the spleen [45]. Review articles also summarize neuroimmune interactions within the «kidney–nervous system–spleen» axis as a promising framework for the treatment of inflammation-mediated kidney injury [46].

CONCLUSIONS

Ketorolac-induced nephropathy in rats is accompanied by a statistically significant increase in the concentration of nitric oxide metabolites by 91.1% ($p < 0.001$), a decrease in blood albumin levels by 68.8% ($p < 0.001$), and a 5.25-fold increase in proteinuria ($p < 0.001$) compared with intact animals, reflecting pronounced damage to the vascular–glomerular–tubular apparatus of the kidneys.

Administration of placental cryoextract and splenic cryoextract significantly reduced the level of nitric oxide metabolites by 33.1% ($p < 0.001$) and 31.4% ($p = 0.005$), respectively, increased albumin concentration by 160.0–170.0% ($p < 0.01$), and decreased proteinuria by 33.3–34.7% ($p \leq 0.005$) relative to the control group, indicating a moderate nephroprotective effect of these biological agents.

Conditioned medium of mesenchymal stem cells provided the most pronounced nephroprotection, reducing nitric oxide metabolite levels by 41.3% ($p = 0.002$), increasing albumin concentration by 220.0% ($p < 0.001$), and decreasing proteinuria by 49.3% ($p < 0.001$) compared with control, with a statistically significant advantage in proteinuria reduction compared with placental cryoextract ($p = 0.035$).

REFERENCES

1. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*. 2019;41(1):124–30. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>

2. Drożdżal S., Lechowicz K., Szostak B., Rosik J., Kotfis K., Machoy-Mokrzyńska A., et al. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs—Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021; Vol. 9, № 4. P. e00817. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.817>
3. Lim J.S., Han S., Kim J.S., Kim S., Oh B. Effects of NSAIDs on Early CKD Development: A 10-Year Population-Based Study Using the Korean Senior Cohort. *Drugs & Aging*. 2025; Vol. 42, P. 953–961. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-025-01239-9>
4. Mariano F., Cogno C., Giaretta F., Deambrosio I., Pozza S., Berardino M., et al. Urinary protein profiles in ketorolac-associated acute kidney injury in patients undergoing orthopedic day surgery. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017; Vol. 10, P. 269–274. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S137102>
5. Gao C., Liu C., Chen Y., Wang Q., Hao Z. Protective effects of natural products against drug-induced nephrotoxicity: A review in recent years. *Food and Chemical Toxicology*. 2021; Vol. 153, P. 112255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112255>
6. Wang Y., Jiang H., Zhang L., Yao P., Wang S., Yang Q. Nanosystems for oxidative stress regulation in the anti-inflammatory therapy of acute kidney injury. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023; Vol. 11, P. 1120148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1120148>
7. Stenvinkel P., Chertow G.M., Devarajan P., Levin A., Andreoli S.P., Bangalore S., Warady B.A. Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: Role of Nrf2. *Kidney International Reports*. 2021; Vol. 6, № 7, P. 1775–1787. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.023>
8. Gyurászová M., Kovalčíková A.G., Renczés E., Kmeťová K., Celec P., Bábíčková J., et al. Oxidative stress in animal models of acute and chronic renal failure. *Disease Markers*. 2019; Vol. 2019, №1. P. 8690805. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8690805>
9. Armentano G.M., Pieretti J.C., Falconi C.A., Seabra A.B., Carneiro-Ramos M.S. Nitric oxide plays a dual role in cardiorenal syndrome in vitro model. *Cell Physiology and Biochemistry*. 2024; Vol. 58, № 1. P. 33–48. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000681>
10. Katsumi H., Takashima R., Suzuki H., Hirai N., Matsuura S., Kimura H., et al. S-nitrosylated L-serine-modified dendrimer as a kidney-targeting nitric oxide donor for prevention of renal ischaemia/reperfusion injury. *Free Radical Research*. 2020; Vol. 54, № 11–12, P. 841–847. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1697437>
11. Neres-Santos R.S., Junho C.V.C., Panico K., Caio-Silva W., Pieretti J.C., Tamashiro J.A., et al. Mitochondrial dysfunction in cardiorenal syndrome 3: renocardiac effect of vitamin C. *Cells*. 2021; Vol. 10, № 11, P. 3029. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113029>
12. Batko K., Krzanowski M., Pietrzycka A., Gajda M., Dumnicka P., Fedak D., et al. Interplay of nitric oxide metabolites and markers of endothelial injury, inflammation, and vascular disease in the spectrum of advanced chronic kidney disease. *Kardiologia Polska*. 2020; Vol. 78, № 1, P. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.33963/KP.15065>
13. Sokolovska J., Dekante A., Baumann L., Pahirko L., Valeinis J., Dislere K., et al. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Biomedical Reports*. 2020; Vol. 12, № 5, P. 251–258. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2020.1288>
14. Yao C., Li Z., Sun K., Zhang Y., Shou S., Jin H. Mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *Renal Failure*. 2024; Vol. 46, № 2, P. 2393262. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2393262>
15. Chen F., Chen N., Xia C., Wang H., Shao L., Zhou C., et al. Mesenchymal stem cell therapy in kidney diseases: potential and challenges. *Cell Transplantation*. 2023; Vol. 32. DOI: <https://doi.org/10.1177/09636897231164251>
16. Li J.K., Yang C., Su Y., Luo J.C., Luo M.H., Huang D.L., et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a potential therapeutic strategy for acute kidney injury. *Frontiers in Immunology*. 2021; Vol. 12, P. 684496. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684496>
17. Zhao Y., Guo C., Zeng L., Li J., Liu X., Wang Y., Zhao K., Chen B. Mesenchymal stem cells ameliorate fibrosis by enhancing autophagy via inhibiting Galectin-3/Akt/mTOR pathway and by alleviating the EMT via inhibiting Galectin-3/Akt/GSK3β/Snail pathway in NRK-52E fibrosis. *International Journal of Stem Cells*. 2023; Vol. 16, № 1, P. 52–65. DOI: <https://doi.org/10.15283/ijsc22014>
18. Liao C., Liu Y., Lin Y., Wang J., Zhou T., Weng W. Mesenchymal stem cell-conditioned medium protecting renal tubular epithelial cells by inhibiting hypoxia-inducible factor-1α and nuclear receptor coactivator-1. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2024; Vol. 19, № 10, P. 1369–1381. DOI: <https://doi.org/10.2174/011574888X247652230928064627>
19. Fan X.L., Zhang Y., Li X., Fu Q.L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020; Vol. 77, № 14, P. 2771–2794. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>
20. Sugimoto K., Nakamura J., Deng D., Hirano E. The equine placental extract ameliorates renal damage in mice with adenine-induced chronic kidney disease by inhibiting indoxyl sulfate production. *Pharmacology Research & Perspectives*. 2021;9(4):e00817. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.817>
3. Lim JS, Han S, Kim JS, Kim S, Oh B. Effects of NSAIDs on Early CKD Development: A 10-Year Population-Based Study Using the Korean Senior Cohort. *Drugs & Aging*. 2025;42:953–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40266-025-01239-9>
4. Mariano F, Cogno C, Giaretta F, Deambrosio I, Pozza S, Berardino M, et al. Urinary protein profiles in ketorolac-associated acute kidney injury in patients undergoing orthopedic day surgery. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017;10:269–74. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S137102>
5. Gao C, Liu C, Chen Y, Wang Q, Hao Z. Protective effects of natural products against drug-induced nephrotoxicity: A review in recent years. *Food and Chemical Toxicology*. 2021;153:112255. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112255>
6. Wang Y, Jiang H, Zhang L, Yao P, Wang S, Yang Q. Nanosystems for oxidative stress regulation in the anti-inflammatory therapy of acute kidney injury. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11:1120148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1120148>
7. Stenvinkel P, Chertow GM, Devarajan P, Levin A, Andreoli SP, Bangalore S, et al. Chronic inflammation in chronic kidney disease progression: Role of Nrf2. *Kidney International Reports*. 2021;6(7):1775–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.04.023>
8. Gyurászová M, Kovalčíková AG, Renczés E, Kmeťová K, Celec P, Bábíčková J, et al. Oxidative stress in animal models of acute and chronic renal failure. *Disease Markers*. 2019;2019(1):8690805. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/8690805>
9. Armentano GM, Pieretti JC, Falconi CA, Seabra AB, Carneiro-Ramos MS. Nitric oxide plays a dual role in cardiorenal syndrome in vitro model. *Cell Physiology and Biochemistry*. 2024;58(1):33–48. DOI: <https://doi.org/10.33594/000000681>
10. Katsumi H, Takashima R, Suzuki H, Hirai N, Matsuura S, Kimura H, et al. S-nitrosylated L-serine-modified dendrimer as a kidney-targeting nitric oxide donor for prevention of renal ischaemia/reperfusion injury. *Free Radical Research*. 2020;54(11–12):841–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1697437>
11. Neres-Santos RS, Junho CVC, Panico K, Caio-Silva W, Pieretti JC, Tamashiro JA, et al. Mitochondrial dysfunction in cardiorenal syndrome 3: renocardiac effect of vitamin C. *Cells*. 2021;10(11):3029. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10113029>
12. Batko K, Krzanowski M, Pietrzycka A, Gajda M, Dumnicka P, Fedak D, et al. Interplay of nitric oxide metabolites and markers of endothelial injury, inflammation, and vascular disease in the spectrum of advanced chronic kidney disease. *Kardiologia Polska*. 2020;78(1):51–8. DOI: <https://doi.org/10.33963/KP.15065>
13. Sokolovska J, Dekante A, Baumann L, Pahirko L, Valeinis J, Dislere K, et al. Nitric oxide metabolism is impaired by type 1 diabetes and diabetic nephropathy. *Biomedical Reports*. 2020;12(5):251–8. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2020.1288>
14. Yao C, Li Z, Sun K, Zhang Y, Shou S, Jin H. Mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *Renal Failure*. 2024;46(2):2393262. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2393262>
15. Chen F, Chen N, Xia C, Wang H, Shao L, Zhou C, et al. Mesenchymal stem cell therapy in kidney diseases: potential and challenges. *Cell Transplantation*. 2023;32. DOI: <https://doi.org/10.1177/09636897231164251>
16. Li JK, Yang C, Su Y, Luo JC, Luo MH, Huang DL, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a potential therapeutic strategy for acute kidney injury. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:684496. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.684496>
17. Zhao Y, Guo C, Zeng L, Li J, Liu X, Wang Y, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate fibrosis by enhancing autophagy via inhibiting Galectin-3/Akt/mTOR pathway and by alleviating the EMT via inhibiting Galectin-3/Akt/GSK3β/Snail pathway in NRK-52E fibrosis. *International Journal of Stem Cells*. 2023;16(1):52–65. DOI: <https://doi.org/10.15283/ijsc22014>
18. Liao C, Liu Y, Lin Y, Wang J, Zhou T, Weng W. Mesenchymal stem cell-conditioned medium protecting renal tubular epithelial cells by inhibiting hypoxia-inducible factor-1α and nuclear receptor coactivator-1. *Current Stem Cell Research & Therapy*. 2024;19(10):1369–81. DOI: <https://doi.org/10.2174/011574888X247652230928064627>
19. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(14):2771–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03454-6>
20. Sugimoto K, Nakamura J, Deng D, Hirano E. The equine placental extract ameliorates renal damage in mice with adenine-induced chronic kidney disease by inhibiting indoxyl sulfate

- Open Veterinary Journal. 2025. Vol. 15, № 7. P. 3334–3340. DOI: <https://doi.org/10.5455/OVJ.2025.v15.i7.45>
21. Kozub M.M., Prokopiuk V.Y., Skibina K.P., Prokopiuk O.V., Kozub N.I. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney function after chemotherapy-induced ovarian failure. *Experimental Oncology*. 2017. Vol. 39, № 3. P. 181–185.
 22. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M., Steindl H., Naber K.G. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urologia Internationalis*. 2018. Vol. 101, № 3. P. 327–336. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493368>
 23. Wawrysiuk S., Rechberger T., Kubik-Komar A., Kolodynska A., Naber K., Miotla P. Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries–Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomycin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 27. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12010027>
 24. Butler D.S.C., Wagenlehner F., Höller M., Abramov-Sommariva D., Steindl H., Naber K.G. Phytotherapy (BNO 1045) of acute lower uncomplicated urinary tract infection in women normalizes local host responses. *Urologia Internationalis*. 2023. Vol. 107, № 8. P. 778–784. DOI: <https://doi.org/10.1159/000531206>
 25. Alavi F.K., Zawada E.T., Hoff K.K. Renal hemodynamic effects of chronic ketorolac tromethamine treatment in aged lean and obese Zucker rats. *Clinical Nephrology*. 1995. Vol. 43, № 5. P. 318–323.
 26. Rashidi F., Noyani A., Omid S., Assadi T. Hepatorenal toxicity of different doses of ketorolac administration in adult male rats: a preclinical study. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2025. Vol. 42, № 2. P. 198–206. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna42-52465>
 27. Подплетня О.А., Хомяк Н.В., Соколова К.В., Кайдаш С.П., Хомяк О.В. Фітотерапевтичні лікарські засоби з нефропротекторною активністю (огляд). *Медичні перспективи*. 2017. Т. 22, № 17. P. 10–17. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.1.100866>
 28. Монатко К.В. Експериментальне дослідження нефропротекторної дії ліофілізованого порошку кавуна. *Національний репозитій академічних текстів*. 2014. С. 217. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0414U004729/>
 29. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. *Українська наука охорони здоров'я*. 2001. С. 527. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
 30. Шепітько В.І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів. *Національний репозитій академічних текстів*. 2004. С. 326. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
 31. Гальченко С.С. Кріоконсервування фрагментів органів свавців і біологічна дія одержаних з них водно-сольових екстрактів. *Національний репозитій академічних текстів*. 2007. С. 277. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0507U000372/>
 32. Беспалова І.Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят. *Національний репозитій академічних текстів*. 2016. С. 162. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
 33. Глоба В.Ю. Застосування кріоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. *Національний репозитій академічних текстів*. 2021. С. 156. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
 34. Гладких Ф.В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 6, № 191. С. 45–50. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
 35. American Veterinary Medical Association. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg (IL): AVMA. 2020. P. 121. URL: <https://surl.li/zlovrf>
 36. Lowry O.H., Rosenbrough N.I., Farr A.L., Randall R.I. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*. 1951. Vol. 193, № 1. P. 265–275
 37. Griess P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH, Weselsky und Benedikt: «Ueber einige Azoverbindungen.» *Chemische Berichte*. 1879. Vol. 12, № 1. P. 426–428. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.187901201117>
 38. Zar J.H. Biostatistical analysis, 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. 2014. P. 960.
 39. Yan F., Robert M., Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. Vol. 9, № 5. P. 157–163.
 40. Al-Harbi N.O., Nadeem A., Ahmad S.F., Alanazi M.M., Aldossari A.A., Alasmari F. Amelioration of sepsis-induced acute kidney injury production. *Open Veterinary Journal*. 2025;15(7):3334–40. DOI: <https://doi.org/10.5455/OVJ.2025.v15.i7.45>
 21. Kozub MM, Prokopiuk VY, Skibina KP, Prokopiuk OV, Kozub NI. Comparison of various tissue and cell therapy approaches when restoring ovarian, hepatic and kidney function after chemotherapy-induced ovarian failure. *Experimental Oncology*. 2017;39(3):181–5.
 22. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-antibiotic herbal therapy (BNO 1045) versus antibiotic therapy (Fosfomycin Trometamol) for the treatment of acute lower uncomplicated urinary tract infections in women: a double-blind, parallel-group, randomized, multicentre, non-inferiority phase III trial. *Urologia Internationalis*. 2018;101(3):327–36. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493368>
 23. Wawrysiuk S, Rechberger T, Kubik-Komar A, Kolodynska A, Naber K, Miotla P. Postoperative Prevention of Urinary Tract Infections in Patients after Urogynecological Surgeries–Nonantibiotic Herbal (Canephron) versus Antibiotic Prophylaxis (Fosfomycin Trometamol): A Parallel-Group, Randomized, Noninferiority Experimental Trial. *Pathogens*. 2022;12(1):27. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12010027>
 24. Butler DSC, Wagenlehner F, Höller M, Abramov-Sommariva D, Steindl H, Naber KG. Phytotherapy (BNO 1045) of acute lower uncomplicated urinary tract infection in women normalizes local host responses. *Urologia Internationalis*. 2023;107(8):778–84. DOI: <https://doi.org/10.1159/000531206>
 25. Alavi FK, Zawada ET, Hoff KK. Renal hemodynamic effects of chronic ketorolac tromethamine treatment in aged lean and obese Zucker rats. *Clinical Nephrology*. 1995;43(5):318–23.
 26. Rashidi F, Noyani A, Omid S, Assadi T. Hepatorenal toxicity of different doses of ketorolac administration in adult male rats: a preclinical study. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2025;42(2):198–206. DOI: <https://doi.org/10.5937/afmna42-52465>
 27. Podpletnyaia EA, Khomiak NV, Sokolova EV, Kaydash SP, Khomiak EV. Phytotherapeutic drugs with nephroprotective activity (review). *Medicni perspektivi*. 2017;22(17):10–7. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.1.100866>
 28. Monatko KV. Experimental study of the nephroprotective effect of lyophilized watermelon powder. *National repository of academic texts*. 2014;217. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0414U004729/>
 29. Stefanov OV. Preclinical studies of medicinal products: methodological recommendations. *Ukrainian healthcare science*. 2001;527. (In Ukrainian). URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
 30. Shepitko VI. Structural and functional indicators of cryopreserved placenta and the impact of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs. *National repository of academic texts*. 2004;326. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
 31. Galchenko SE. Cryopreservation of mammalian organ fragments and the biological effect of aqueous-salt extracts obtained from them. *National repository of academic texts*. 2007;277. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0507U000372/>
 32. Bepalova IG. Peptide composition and biological activity of extracts of cryopreserved fragments of pig spleen and piglet skin. *National repository of academic texts*. 2016;162. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
 33. Globa VYu. The use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. *National repository of academic texts*. 2021;156. (In Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
 34. Hladkykh FV. Assessment of the impact of conditioned medium from mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on the manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *The Odesa Medical Journal*. 2024;6(191):45–50. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
 35. American Veterinary Medical Association. *AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition*. Schaumburg (IL): AVMA. 2020;121. URL: <https://surl.li/zlovrf>
 36. Lowry OH, Rosenbrough NI, Farr AL, Randall RI. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*. 1951;193(1):265–75
 37. Griess P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH, Weselsky und Benedikt: «Ueber einige Azoverbindungen.» *Chemische Berichte*. 1879;12(1):426–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/cber.187901201117>
 38. Zar JH. Biostatistical analysis, 5th ed. Englewood Cliffs: Prentice-Hall. 2014;960.
 39. Yan F, Robert M, Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017;9(5):157–63.
 40. Al-Harbi NO, Nadeem A, Ahmad SF, Alanazi MM, Aldossari AA, Alasmari F. Amelioration of sepsis-induced acute kidney injury

- through inhibition of inflammatory cytokines and oxidative stress in dendritic cells and neutrophils respectively in mice: role of spleen tyrosine kinase signaling. *Biochimie*. 2019. Vol. 158. P. 102–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.12.014>
41. Гладких Ф.В. Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал*. 2023. Т. 185, № 4. С. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>.
42. Munoz-Perez E., Gonzalez-Pujana A., Igartua M., Santos-Vizcaino E., Hernandez R.M. Mesenchymal stromal cell secretome for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: latest trends in isolation, content optimization and delivery avenues. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, № 11. P. 1802. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111802>
43. Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при аутоімунній мембранозній нефропатії. *Україна. Здоров'я нації*. 2024. Т. 3 № 77 С. 106–114. DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>.
44. Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І. Плацентарні екстракти як полікомпонентна система регуляції: технологічні підходи до отримання та багаторівневий вплив на клітинну, тканинну й органну функціональність. *Клінічна та профілактична медицина*. 2025. Т. 8, № 46. С. 118–133. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2025.13>.
45. Gao Y., Kang K., Zhang X., Han Q., Liu H., Kong W., et al. Effect of splenectomy on attenuation of LPS-induced AKI through GTS-21-induced cholinergic anti-inflammatory pathway. *American Journal of Translational Research*. 2019. Vol. 11, № 4. P. 2540–2549. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511767/>
46. Jarczyk J., Yard B.A., Hoeger S. The cholinergic anti-inflammatory pathway as a conceptual framework to treat inflammation-mediated renal injury. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019. Vol. 44, № 4. P. 435–448. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500920>
- through inhibition of inflammatory cytokines and oxidative stress in dendritic cells and neutrophils respectively in mice: role of spleen tyrosine kinase signaling. *Biochimie*. 2019;158:102–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.12.014>
41. Hladkykh FV. Cell-free biologics: focus on mesenchymal stem cell conditioned media. *The Odesa Medical Journal*. 2023;185(4):75–82. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>.
42. Munoz-Perez E, Gonzalez-Pujana A, Igartua M, Santos-Vizcaino E, Hernandez RM. Mesenchymal stromal cell secretome for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: latest trends in isolation, content optimization and delivery avenues. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1802. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111802>
43. Gladkikh FV, Lyadova TI. Experimental study of the nephroprotective properties of cryoextracts of the placenta and spleen, and the conditioned medium of mesenchymal stem cells on the background of autoimmune membranous nephropathy. *Ukraine. Nation's Health*. 2024;3(77):106–14. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>.
44. Student VO, Gladkikh FV, Lyadova TI. Placenta extracts as a multicomponent regulation system: technological approaches to obtaining them and multilevel influence on cellular, tissue and organ functionality. *Clinical and Preventive Medicine*. 2025;8(46):118–33. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2025.13>.
45. Gao Y, Kang K, Zhang X, Han Q, Liu H, Kong W, et al. Effect of splenectomy on attenuation of LPS-induced AKI through GTS-21-induced cholinergic anti-inflammatory pathway. *American Journal of Translational Research*. 2019;11(4):2540–9. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6511767/>
46. Jarczyk J, Yard BA, Hoeger S. The cholinergic anti-inflammatory pathway as a conceptual framework to treat inflammation-mediated renal injury. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019;44(4):435–48. DOI: <https://doi.org/10.1159/000500920>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими/модельними чинниками, умовами утримання та ресурсними рамками. Досліди *in vivo* на щурах-самцях у стандартизованих умовах із однією дозою, переважно сурогатними показниками та коротким періодом спостереження не дають підстав для остаточних висновків щодо тривалої безпеки та клінічної релевантності. Розмір груп по 7 особин і часткова рандомізація (розподіл тварин за групами без засліплення дослідника) знижують точність і підвищують ризик систематичних помилок; міклабораторної реплікації не виконано, тож зовнішня валідність і переносимість на людину обмежені. Для зменшення впливів дотримано Настанов щодо повідомлення про дослідження на тваринах (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* – ARRIVE) і Належної лабораторної практики (*Good Laboratory Practice* – GLP), стандартизовано протоколи, детально описано статистичні процедури. Результати є попередніми; підтвердження потребує багатоцентрових повторень, аналізу доза–ефект, включення обох статей і різних вікових груп, використання органодів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у поглибленому вивченні молекулярних механізмів нефропротекторної дії безклітинних біологічних засобів, зокрема їх впливу на запальні, оксидативні та фібротичні сигнальні шляхи, а також у визначенні оптимальних доз, режимів введення та довгострокових ефектів при різних моделях медикамент-індукованого ураження нирок.

Конфлікт інтересів

Всі автори подали до редакції заповнену Єдину форму розкриття конфлікту інтересів Міжнародного комітету редакторів медичних журналів «ICMJE» (*International Committee*

Limitations of the study

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that the interpretation of the results is limited by species- and model-specific factors, housing conditions, and resource constraints. *In vivo* experiments in male rats under standardized conditions, using a single dose, predominantly surrogate endpoints, and a short observation period, do not allow definitive conclusions regarding long-term safety or clinical relevance. A group size of seven animals and partial randomization (allocation of animals to groups without investigator blinding) reduce precision and increase the risk of systematic bias; interlaboratory replication was not performed, thus external validity and translatability to humans are limited. To minimize bias, the study adhered to the Animal Research: Reporting of *In Vivo* Experiments (ARRIVE) guidelines and Good Laboratory Practice (GLP), with standardized protocols and detailed description of statistical procedures. The results are preliminary and require confirmation through multicenter replication, dose–response analyses, inclusion of both sexes and different age groups, use of organoids/human tissues, and assessment of clinically meaningful endpoints.

Prospects for further research

Future research perspectives include in-depth investigation of the molecular mechanisms underlying the nephroprotective effects of cell-free biological agents, particularly their influence on inflammatory, oxidative, and fibrotic signaling pathways, as well as determination of optimal doses, administration regimens, and long-term effects across different models of drug-induced kidney injury.

Conflict of interest

All authors submitted the completed ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) Unified Disclosure Form for Conflicts of Interest. The authors explicitly declare the absence

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 належної лабораторної практики «GLP» (*Good Laboratory Practice*), Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях від 18 березня 1986 р., Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. про захист тварин, які використовуються для наукових цілей, наказу Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 р. № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», Закону України від 21 лютого 2006 р. № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та ін.). Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України.

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.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Клініко-патогенетичні особливості, удосконалення діагностики, прогнозування ускладнень та індивідуалізація лікувальних стратегій при травматичних ушкодженнях», номер державної реєстрації 0125U002755, термін виконання: 2025–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент М.С. Матвєєнко.

of any actual or potential conflicts 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 could be associated with the subject matter of the submitted materials or who sponsored the conducted research.

Ethics statement

The authors explicitly certify that the experimental studies were conducted in accordance with the requirements of Good Laboratory Practice (GLP), the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (March 18, 1986), Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of September 22, 2010, on the protection of animals used for scientific purposes, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 944 of December 14, 2009 «On Approval of the Procedure for Preclinical Study of Medicinal Products and Examination of Preclinical Study Materials», the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On the Protection of Animals from Cruel Treatment», and other applicable regulations. 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.

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors explicitly certify that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or 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.

Data availability statement

The authors explicitly certify that the manuscript is based on the results of their own experimental studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include aggregated indicators, laboratory results, experimental protocols, and quantitative measurements. All materials are archived by the research group and may be provided upon reasonable request to the corresponding author, subject to ethical standards and legal restrictions.

Funding information

The study was funded by allocations from the State Budget of Ukraine. The article is a part of the planned research project of the Department of General Surgery, Anesthesiology, and Palliative Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, entitled «Clinical and pathogenetic features, improvement of diagnostics, prediction of complications, and individualization of treatment strategies in traumatic injuries», state registration number 0125U002755, project duration: 2025–2028, project leader – Head of the Department, PhD in Health Sciences (Medicine), Associate Professor M.S. Matvieienko.

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

Внесок автора: розробка дизайну та організація експерименту, моделювання нефропатії, введення препаратів, статистична обробка даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тексту статті, формування 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: загальне керівництво дослідженням, концептуалізація дослідження, методології, контроль якості експерименту і біохімічних визначень, участь у аналізі та інтерпретації результатів, наукове редагування рукопису, формування висновків.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: наукове консультування, критичний аналіз рукопису, внесення правок, затвердження фінальної версії статті

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

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
mob.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: контроль дотримання протоколів та етичних вимог, перевірка достовірності отриманих даних, літературний пошук та аналітичне опрацювання джерел, фінальне редагування рукопису.

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

Author's contribution: development of the study design and organization of the experiment, modeling of nephropathy, administration of drugs, statistical data processing, analysis and interpretation of results, preparation of the manuscript text, formulation of 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 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: overall supervision of the study, study conceptualization and methodology, quality control of the experiment and biochemical assays, participation in analysis and interpretation of results, scientific editing of the manuscript, formulation of conclusions.

Lyadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean 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;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: scientific consulting, critical analysis of the manuscript, revision of the manuscript, approval of the final version of the article.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36

Author's contribution: monitoring compliance with protocols and ethical requirements, verification of data reliability, literature search and analytical processing of sources, final editing of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
14.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
30.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-08>
УДК: 616-091:004.8



Роль штучного інтелекту та цифрової патології в телемедичних рішеннях для патоморфологічної діагностики: бібліометричний аналіз

Бондаренко А.К., <https://orcid.org/0009-0002-0052-2012>, e-mail: ar.bondarenko@med.sumdu.edu.ua

Москаленко Р.А., <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Сумський державний університет
Міністерства освіти і науки України, Суми, Україна

The role of artificial intelligence and digital pathology in telemedicine solutions for histopathological diagnosis: a bibliometric analysis

Bondarenko A.K., <https://orcid.org/0009-0002-0052-2012>, e-mail: ar.bondarenko@med.sumdu.edu.ua

Moskalenko R.A., <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>, e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

Sumy State University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, Ukraine

Ключові слова:

штучний інтелект, цифрова патологія, телемедицина, бібліометричний аналіз, патоморфологічна діагностика.

Для кореспонденції:

Москаленко Роман Андрійович
Сумський державний університет Міністерства освіти і науки України, кафедра патологічної анатомії;
вул. Магістратська, буд. 9, м. Суми, Україна, 40000;
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Бондаренко А.К.,
Москаленко Р.А., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у світі, що підкреслює важливість підвищення точності та своєчасності патоморфологічної діагностики. Водночас традиційна патогістологічна оцінка є ресурсомісткою, залежною від суб'єктивного фактора та обмеженою дефіцитом кваліфікованих фахівців, особливо в країнах з обмеженими ресурсами. Інтеграція телемедицини, цифрової патології та штучного інтелекту розглядається як перспективний шлях оптимізації діагностики.

Мета роботи – проведення комплексного бібліометричного аналізу та систематизація наукових даних щодо застосування методів штучного інтелекту та телемедицини для оптимізації патогістологічної діагностики.

Матеріали та методи. Аналіз виконано на основі 5628 наукових публікацій, індексованих у базі даних Scopus за період 2009–2025 рр., із використанням інструментів бібліометричного аналізу та програмного забезпечення VOSviewer. Пошук здійснювався за такими ключовими словами: глибоке навчання, штучний інтелект, цифрова патологія, телемедицина.

Результати. Результати дослідження свідчать про стрімке зростання кількості наукових публікацій, починаючи з 2017 року, з піком у 2024 році, що відображає динамічний розвиток і клінічну трансляцію цифрової патології та технологій штучного інтелекту. Географічний розподіл наукової активності демонструє домінування США, Китаю та Великої Британії. Тематична кластеризація з використанням VOSviewer дозволила виділити три основні напрямки досліджень: системи глибокого навчання для аналізу медичних зображень, цифрова патологія та застосування технологій у клінічній практиці. Хронологічний аналіз вказує на еволюцію від базових систем підтримки діагностики до інтегрованих рішень із штучного інтелекту, телемедициною та персоналізованою медициною.

Висновки. Дані підтверджують потенціал штучного інтелекту та телемедицини для підвищення точності, відтворюваності та доступності діагностики. Водночас результати аналізу підкреслюють наявність нерозв'язаних етичних, правових і стандартизаційних викликів, подолання яких є необхідною умовою для широкого та безпечного впровадження цих технологій.

Для цитування:

Бондаренко А.К., Москаленко Р.А. Роль штучного інтелекту та цифрової патології в телемедичних рішеннях для патоморфологічної діагностики: бібліометричний аналіз. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1042-1055. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-08>

Keywords:

artificial intelligence, digital pathology, telemedicine, bibliometric analysis, histopathological diagnosis, Whole Slide Imaging (WSI), deep learning.

For correspondence:

Moskalenko Roman Andriyovych
Sumy State University of the Ministry
of Education and Science of Ukraine,
Department of Pathology;
9 Magistratska Str., Sumy, Ukraine,
40000;
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

© Bondarenko A.K.,
Moskalenko R.A., 2025

ABSTRACT

Background. Oncological diseases remain one of the leading causes of mortality worldwide, emphasizing the importance of improving the accuracy and timeliness of pathomorphological diagnostics. At the same time, traditional pathohistological assessment is resource-intensive, dependent on subjective factors, and limited by a shortage of qualified specialists, especially in resource-limited countries. The integration of telemedicine, digital pathology, and artificial intelligence is considered a promising approach to optimizing diagnostics.

Purpose – this study aims to perform a comprehensive bibliometric analysis and systematically review scientific data on the application of artificial intelligence and telemedicine for optimizing pathohistological diagnostics.

Materials and Methods. The analysis was performed based on 5628 scientific publications indexed in the Scopus database for the period 2009–2025, using bibliometric analysis tools and VOSviewer software. The search was conducted using the following keywords: deep learning, artificial intelligence, digital pathology, telemedicine.

Results. The study results indicate a rapid increase in the number of scientific publications starting from 2017, peaking in 2024, reflecting the dynamic development and clinical translation of digital pathology and artificial intelligence technologies. The geographic distribution of scientific activity demonstrates the dominance of the USA, China, and the United Kingdom. Thematic clustering using VOSviewer identified three main research directions: deep learning systems for medical image analysis, digital pathology, and the application of technologies in clinical practice. Chronological analysis indicates an evolution from basic diagnostic support systems to integrated solutions combining artificial intelligence, telemedicine, and personalized medicine.

Conclusions. The data confirm the potential of artificial intelligence and telemedicine to improve the accuracy, reproducibility, and accessibility of diagnostics. At the same time, the analysis highlights unresolved ethical, legal, and standardization challenges, the resolution of which is a necessary condition for the broad and safe implementation of these technologies.

For citation:

Bondarenko AK, Moskalenko RA. The role of artificial intelligence and digital pathology in telemedicine solutions for histopathological diagnosis: a bibliometric analysis. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1042-1055. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-08>

ВСТУП

Онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин захворюваності та смертності у світі, створюючи значний медико-соціальний та економічний тягар для систем охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) спостерігається стійке зростання онкологічної захворюваності. За прогнозами, річна кількість вперше виявлених випадків раку може перевищити 20 млн уже до 2030 року [1]. Така тенденція зумовлена багатьма чинниками, зокрема старінням населення, урбанізацією, змінами способу життя, екологічним навантаженням та іншими.

В Україні онкологічна патологія стабільно посідає друге місце серед причин смертності, поступаючись лише серцево-судинним захворюванням. За офіційними статистичними даними, у 2023 році було зареєстровано понад 123 000 нових випадків злоякісних новоутворень, з яких близько 45 000 мали летальний наслідок [2]. Водночас реальні показники поширеності онкологічних захворювань можуть бути вищими внаслідок недодіагностованості, зокрема на ранніх стадіях, обмеженого доступу до спеціалізованих діагностичних досліджень та пізнього звернення пацієнтів по медичну допомогу. Значна частка випадків виявляється на розгорнутих стадіях захворювання, що суттєво обмежує терапевтичні

INTRODUCTION

Oncological diseases remain one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide, imposing a significant medical, social, and economic burden on healthcare systems. According to the World Health Organization (WHO), cancer incidence continues to rise. It is projected that the annual number of newly diagnosed cancer cases may exceed 20 million by 2030 [1]. This trend is driven by multiple factors, including population aging, urbanization, changes in lifestyle, environmental burden, and other determinants.

In Ukraine, cancer remains a major cause of mortality. Official statistics indicate that in 2023, more than 123,000 new cases of malignant neoplasms were registered, of which approximately 45,000 resulted in death [2]. However, the actual prevalence of oncological diseases may be higher due to underdiagnosis, particularly at early stages, limited access to specialized diagnostic procedures, and delayed healthcare seeking. A significant proportion of cases are detected at advanced stages, which substantially limits therapeutic options and negatively affects prognosis. In this context, timely and accurate diagnosis remains a key factor in improving the effectiveness of cancer treatment.

Histopathological examination plays a central role in confirming oncological diagnoses and determining the morphological, histological, and molecular characteristics

можливості та негативно впливає на прогноз. У цьому контексті своєчасна та точна діагностика залишається ключовим чинником підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

Патоморфологічне дослідження відіграє центральну роль у підтвердженні онкологічного діагнозу та визначенні морфологічних, гістологічних і молекулярних характеристик пухлини. Саме результати патоморфологічного аналізу лежать в основі вибору тактики лікування, прогнозування перебігу захворювання та оцінки відповіді на терапію, що відображено у рекомендаціях провідних міжнародних професійних спільнот, зокрема College of American Pathologists (CAP), European Society for Medical Oncology (ESMO) та American Society of Clinical Oncology (ASCO). Однак традиційна патоморфологічна діагностика є складним, високоресурсомістким процесом, який потребує значних часових витрат, спеціалізованого обладнання та висококваліфікованих кадрів. Крім того, інтерпретація морфологічних змін може супроводжуватися певним рівнем суб'єктивності, що зумовлює міжекспертну варіабельність висновків, особливо у складних або рідкісних випадках.

У зв'язку з цим зростає інтерес до впровадження цифрових та телемедицинських технологій у патоморфологічну практику. Розвиток телепатоморфології, що поєднує цифрову мікроскопію, інформаційні системи та засоби дистанційної комунікації, відкриває нові можливості для оптимізації діагностичного процесу. Зокрема, це забезпечує дистанційний доступ до експертних консультацій, зменшує територіальні та кадрові обмеження, а також сприяє стандартизації морфологічних висновків. Додатково інтеграція алгоритмів штучного інтелекту (ШІ) дозволяє автоматизувати окремі етапи аналізу гістологічних зображень, підвищити відтворюваність результатів, скоротити час встановлення діагнозу та потенційно зменшити кількість діагностичних помилок. У сукупності ці підходи формують перспективний напрямок розвитку сучасної онкопатоморфології, особливо актуальний в умовах постійно зростаючого навантаження на систему охорони здоров'я.

Мета роботи – бібліометричний аналіз та систематизація даних щодо застосування штучного інтелекту та телемедицини для оптимізації патогістологічної діагностики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для бібліометричного аналізу та систематизації даних щодо застосування штучного інтелекту та телемедицини в оптимізації патоморфологічної діагностики, було проведено пошук наукових публікацій у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar. У цьому дослідженні ми використовували статистичний аналіз та візуальний аналіз за допомогою VOSviewer (версія 1.6.18, Лейденський університет, Лейден, Нідерланди) та Microsoft EXCEL. VOSviewer було використано для аналізу співавторства країн/регіонів, авторів, установ та ключових слів авторів [3]. Для вичерпного охоплення теми ШІ і цифрової патології пошук матеріалів для аналізу проводився за ключовими словами «deep learning», «artificial intelligence», «machine learning», «neural network», «telemedicine», «whole slide image», «digital

of tumors. The results of histopathological analysis are essential for selecting treatment strategies, predicting disease progression, and evaluating therapeutic response, as reflected in the guidelines of leading international professional organizations, including the College of American Pathologists (CAP), the European Society for Medical Oncology (ESMO), and the American Society of Clinical Oncology (ASCO). However, conventional histopathological diagnostics is a complex and highly resource-intensive process that requires substantial time, specialized equipment, and highly qualified personnel. Furthermore, the interpretation of morphological changes may involve a degree of subjectivity, resulting in interobserver variability, especially in complex or rare cases.

In this context, there is growing interest in implementing digital and telemedicine technologies in histopathological practice. The development of telepathology, which integrates digital microscopy, information systems, and remote communication tools, provides new opportunities for optimizing the diagnostic process. In particular, it allows remote access to expert consultations, reduces geographic and personnel limitations, and promotes standardization of morphological assessments. Additionally, the integration of artificial intelligence (AI) algorithms enables automation of certain stages of histological image analysis, increases reproducibility of results, shortens diagnostic turnaround time, and potentially reduces diagnostic errors. Together, these approaches represent a promising direction in modern oncopathology, particularly in the context of the continuously increasing burden on healthcare systems.

Objective – a bibliometric analysis and systematization of data regarding the application of artificial intelligence and telemedicine for optimizing histopathological diagnosis.

MATERIALS AND METHODS

To conduct the bibliometric analysis and systematization of data on the use of artificial intelligence and telemedicine in optimizing histopathological diagnosis, a search for scientific publications was carried out in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases. In this study, we employed statistical analysis and visual analysis using VOSviewer (version 1.6.18, Leiden University, Leiden, Netherlands) and Microsoft EXCEL. VOSviewer was used to analyze co-authorship of countries/regions, authors, institutions, and author keywords [3]. For comprehensive coverage of the topic of AI and digital pathology, the material search was conducted using the keywords «deep learning», «artificial intelligence», «machine learning», «neural network», «telemedicine», «whole slide image», and «digital pathology» over the period from 2009

pathology» у період з 2009 р. по 30.09.2025 року. Фільтрація та відбір публікацій проводилися згідно з визначеними критеріями включення/виключення (наявність ключових слів, семантична відповідність тематиці). Для візуалізації та аналізу бібліометричних даних використовувалися спеціалізовані інструменти бібліометричного аналізу бази даних Scopus та програмне забезпечення VOSviewer для побудови бібліометричних мереж. Ми зосередилися на аналізі таких показників, як країна, регіон, установа, автор, ключові слова та посилання, зібраних за допомогою вищезазначених методів пошуку. Аналіз співавторства може відображати відносини співпраці між країнами, авторами та установами в літературних даних. Спільна присутність показує зв'язок між документами шляхом кількісної оцінки термінів у бібліографічних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ

Патоморфологічна діагностика раку критично залежить від вчасної та точної оцінки гістологічних зразків. У багатьох країнах світу спостерігається дефіцит кваліфікованих патологоанатомів та їх нерівномірний розподіл, особливо в сільських та віддалених регіонах [4, 5]. Цифрова патологія дозволяє трансформувати скляні гістологічні препарати у високоякісні зображення (Whole Slide Images, WSI), що можуть бути збережені, передані й дистанційно проаналізовані. Це відкриває нові можливості для телемедицинських консультацій, дозволяє отримувати «другу думку» у складних випадках, підвищуючи діагностичну точність і зменшуючи міжспостережувальну варіабельність [6, 7, 8].

Зі зростанням скринінгових програм та збільшенням кількості біопсій значно підвищується навантаження на патоморфологічні лабораторії. Використання штучного інтелекту дозволяє автоматизувати частину аналітичного процесу, зокрема – виявлення аномальних ділянок на гістологічних зображеннях, попередню класифікацію зразків, а також контроль якості [9]. Впровадження таких систем зменшує час на обробку зразка, дозволяє сконцентрувати ресурси фахівців на складніших випадках та зменшує людський фактор у встановленні діагнозу [10].

Наступним кроком у цифровій трансформації патоморфології є широке впровадження телемедицини, яка забезпечує просторову гнучкість і розширює можливості використання ШІ. Сучасна телепатологія – це не лише дистанційна передача зображень для консультацій, але й повноцінна інтерактивна платформа для мультидисциплінарної співпраці, спільного аналізу складних і рідкісних випадків, а також обміну клінічною інформацією в реальному часі. Завдяки розвитку цифрових технологій та захищених каналів зв'язку, телемедичні рішення стають дедалі доступнішими, забезпечуючи безперервність діагностичного процесу незалежно від місцезнаходження пацієнта чи лікаря. Це особливо важливо для регіонів із обмеженим доступом до спеціалізованої медичної допомоги, де телемедицина виступає критично важливим інструментом для забезпечення якісної патоморфологічної діагностики.

Застосування таких рішень показало високу ефективність в умовах пандемії COVID-19 та воєнних

to September 30, 2025. Filtering and selection of publications were performed according to defined inclusion/exclusion criteria (presence of keywords, semantic relevance to the topic). Specialized bibliometric analysis tools from the Scopus database and VOSviewer software were used for visualizing and analyzing bibliometric data and constructing bibliometric networks. We focused on analyzing indicators such as country, region, institution, author, keywords, and citations collected using the aforementioned search methods. Co-authorship analysis can reflect collaborative relationships among countries, authors, and institutions in the literature data. Co-occurrence shows the relationship between documents by quantifying the terms in the bibliographic data.

RESULTS

Pathological diagnosis of cancer critically depends on the timely and accurate evaluation of histological samples. Many countries worldwide face a shortage of qualified pathologists and their uneven distribution, particularly in rural and remote regions [4, 5]. Digital pathology allows for the transformation of glass histological slides into high-quality images (Whole Slide Images, WSI) that can be stored, transmitted, and analyzed remotely. This opens new opportunities for telemedicine consultations, allows for obtaining a «second opinion» in complex cases, increasing diagnostic accuracy and reducing inter-observer variability [6, 7, 8].

With the growth of screening programs and the increasing number of biopsies, the workload on pathological laboratories significantly rises. The use of artificial intelligence (AI) allows for the automation of part of the analytical process, including the detection of abnormal areas in histological images, preliminary sample classification, and quality control [9]. The implementation of such systems reduces sample processing time, allows specialists to concentrate resources on more complex cases, and diminishes the human factor in diagnosis [10].

The next step in the digital transformation of pathology is the widespread adoption of telemedicine, which provides spatial flexibility and expands the possibilities of using AI. Modern telepathology is not just the remote transmission of images for consultation but a fully interactive platform for multidisciplinary collaboration, joint analysis of complex and rare cases, and real-time exchange of clinical information. Thanks to the development of digital technologies and secure communication channels, telemedicine solutions are becoming increasingly accessible, ensuring the continuity of the diagnostic process regardless of the patient's or physician's location. This is particularly crucial for regions with limited access to specialized medical care, where telemedicine acts as a vital instrument for ensuring high-quality histopathological diagnosis.

The application of such solutions has shown high efficiency during the COVID-19 pandemic and military actions, when physical access to a specialist was limited [7]. Gradually, more laboratories are transitioning to conducting diagnosis exclusively in a digital

дій, коли фізичний доступ до фахівця був обмежений [7]. Поступово все більше лабораторій переходять до проведення діагностики виключно у цифровому середовищі, використовуючи телепатологічні системи [8, 10]. В Нідерландах 45 патологоанатомічних лабораторій, з них 16 вже використовують телепатологічні системи, а інші мають у планах перейти на них у найближчому майбутньому [11].

Прикладом економічної ефективності є телепатологічний проєкт в Південному Тіролі. Даний проєкт показав, що інвестиції в цифрову патологію можуть окупитися менш ніж за 6 років завдяки підвищенню ефективності лабораторій [12].

Метааналізи клінічного використання алгоритмів глибокого навчання свідчать про їх високу діагностичну ефективність. Зокрема, дослідження H.A. Haenssle та співавт. показало, що нейронні мережі здатні перевищувати точність досвідчених гістологів у діагностиці меланоми та протокової карциноми грудної залози [13]. Цифрові патологічні системи також підтримують архівування, стандартизацію звітності, а також інтеграцію з навчальними платформами [14]. Варто зазначити, що вартість сканування одного препарату становить від 0,55\$ до 19,53\$, що в більшості випадків суттєво дешевше за витрати на транспортування фізичних слайдів та потенційні ризики їх пошкодження [15].

Застосування телемедицини в навчанні молодих патоморфологів дозволяє ефективно вивчати випадки зі світової практики, брати участь у віртуальних клініко-патоморфологічних конференціях, удосконалюючи клінічне мислення.

Бібліометричний аналіз наукової літератури

У ході бібліометричного аналізу наукової літератури, який ми провели на основі бази даних Scopus за період із 2009 р. до 2025 р., було виявлено 5628 публікацій, пов'язаних із ключовими словами що описують ШІ, телемедицину та цифрову патологію. Аналіз кількості публікацій демонструє стрімке зростання інтересу до цієї тематики з 2017 року, із піком у 2024 році, що підтверджує актуальність та перспективність досліджень у сфері застосування ШІ та телемедицини для діагностики онкопатологій (рис. 1). Таке зростання свідчить про інтенсивний розвиток технологій і їхній потенціал для трансформації клінічної практики. Водночас це підкреслює прискорення наукових зусиль, спрямованих на подолання існуючих технічних бар'єрів і адаптацію ШІ до реальних клінічних потреб.

Географічний розподіл досліджень вказує на домінування вчених зі Сполучених Штатів Америки, Китаю, Великої Британії, Німеччини та Італії, що відображає концентрацію зусиль у країнах із розвинутою науковою інфраструктурою. Серед ключових спонсорів виділяються National Natural Science Foundation of China та National Institutes of Health (США), що підкреслює значну підтримку державних установ у цих дослідженнях. Ця концентрація ресурсів сприяє прискоренню інновацій, однак може призводити до нерівномірного глобального доступу до технологій. Тематичний аналіз 5628 статей розподіляє їх на 10 основних предметних галузей, серед яких переважають медицина, біохімія, комп'ютерні науки та інженерія, що свідчить

environment using telepathology systems [8, 10]. In the Netherlands, out of 45 pathological laboratories, 16 are already using telepathology systems, and others plan to transition to them in the near future [11].

An example of economic efficiency is the telepathology project in South Tyrol. This project showed that investments in digital pathology could be recouped in less than 6 years due to increased laboratory efficiency [12].

Meta-analyses of the clinical use of deep learning algorithms indicate their high diagnostic efficacy. Specifically, a study by H.A. Haenssle et al. showed that neural networks are capable of exceeding the accuracy of experienced histologists in diagnosing melanoma and ductal carcinoma of the breast [13]. Digital pathology systems also support archiving, standardization of reporting, and integration with educational platforms [14]. It is worth noting that the cost of scanning one slide ranges from \$0.55 to \$19.53, which in most cases is significantly cheaper than the costs of transporting physical slides and the potential risks of their damage [15].

The use of telemedicine in training young pathologists allows for the effective study of cases from global practice and participation in virtual clinico-pathological conferences, improving clinical reasoning.

Bibliometric Analysis of Scientific Literature

In the course of the bibliometric analysis of scientific literature, which we conducted based on the Scopus database for the period from 2009 to 2025, 5628 publications related to keywords describing AI, telemedicine, and digital pathology were identified. The analysis of the number of publications demonstrates a rapid growth of interest in this topic since 2017, with a peak in 2024, confirming the relevance and prospects of research in the application of AI and telemedicine for oncopathology diagnosis (Figure 1). This growth indicates the intensive development of technologies and their potential for transforming clinical practice. At the same time, it highlights the acceleration of scientific efforts aimed at overcoming existing technical barriers and adapting AI to real clinical needs.

The geographical distribution of research indicates the dominance of scientists from the United States of America, China, the United Kingdom, Germany, and Italy, reflecting the concentration of efforts in countries with developed scientific infrastructure. Key sponsors include the National Natural Science Foundation of China and the National Institutes of Health (USA), underscoring the significant support of government institutions in these studies. This concentration of resources contributes to accelerating innovation but may lead to unequal global access to technologies. The thematic analysis of 5628 articles distributes them into 10 main subject areas, with medicine, biochemistry, computer science, and engineering prevailing, indicating the interdisciplinary

про міждисциплінарний характер досліджень (рис. 2). Такий підхід сприяє інтеграції знань із різних галузей, що є ключовим фактором для створення комплексних рішень у діагностиці онкопатологій.

За результатами візуалізації бібліометричних мереж із використанням VOSviewer, усі публікації можна згрупувати в три основні тематичні кластери: штучний інтелект, цифрова патологія та клінічні дослідження, що відображають ключові напрямки наукових зусиль у цій сфері (рис. 3). Ця кластеризація підкреслює поступове розширення фокусу від теоретичних аспектів ШІ до практичних клінічних застосувань, що вказує на еволюцію досліджень у напрямку реального впливу на охорону здоров'я. Хронологічний аналіз дозволяє виділити три етапи еволюції: початковий етап діагностики за допомогою комп'ютерних систем, подальший розвиток із впровадженням ШІ та машинного навчання в діагностику, і сучасний етап, який характеризується використанням цифрової патології та персоналізованої медицини (рис. 4). Ця послідовність демонструє еволюцію від базових технологій до персоналізованих підходів, що відкриває нові можливості для індивідуалізованого лікування онкологічних захворювань.

Отже, отримані результати підтверджують зростаючу роль ШІ та телемедицини в діагностиці онкопатологій і вказують на необхідність подальших досліджень для подолання технічних і стандартизаційних бар'єрів, особливо в регіонах із обмеженими ресурсами, таких як Україна. Крім того, нерівномірний розподіл наукових ресурсів підкреслює потребу в міжнародній співпраці для забезпечення глобального доступу до цих технологій. Важливим є також подальше розширення клінічних досліджень, які можуть сприяти розробці стандартів якості та регуляторних рамок для впровадження ШІ. Нарешті, адаптація ШІ до локальних умов, зокрема через використання альтернативних методів обробки даних, таких як аналіз мікрофотографій, є перспективним напрямком для країн із обмеженим доступом до сучасного обладнання, що може сприяти кращому проникненню і доступності медичних інновацій для рутинної практики.

nature of the research (Figure 2). This approach contributes to the integration of knowledge from different fields, which is a key factor for creating comprehensive solutions in oncopathology diagnosis.

According to the visualization results of bibliometric networks using VOSviewer, all publications can be grouped into three main thematic clusters: artificial intelligence, digital pathology, and clinical studies, reflecting the key directions of scientific efforts in this field (Figure 3). This clustering highlights the gradual expansion of focus from theoretical aspects of AI to practical clinical applications, indicating the evolution of research towards a real impact on healthcare. Chronological analysis allows for the identification of three stages of evolution: the initial stage of diagnosis using computer systems, further development with the introduction of AI and machine learning into diagnosis, and the modern stage, which is characterized by the use of digital pathology and personalized medicine (Figure 4). This sequence demonstrates the evolution from basic technologies to personalized approaches, opening new possibilities for individualized treatment of oncological diseases.

Thus, the results confirm the growing role of AI and telemedicine in oncopathology diagnosis and indicate the need for further research to overcome technical and standardization barriers, especially in resource-limited regions such as Ukraine. Furthermore, the uneven distribution of scientific resources underscores the need for international cooperation to ensure global access to these technologies. The further expansion of clinical studies is also important, as it can contribute to the development of quality standards and regulatory frameworks for AI implementation. Finally, the adaptation of AI to local conditions, particularly through the use of alternative data processing methods, such as microphotograph analysis, is a promising direction for countries with limited access to modern equipment, which can promote better penetration and accessibility of medical innovations for routine practice.

Документи за роком / Documents by year

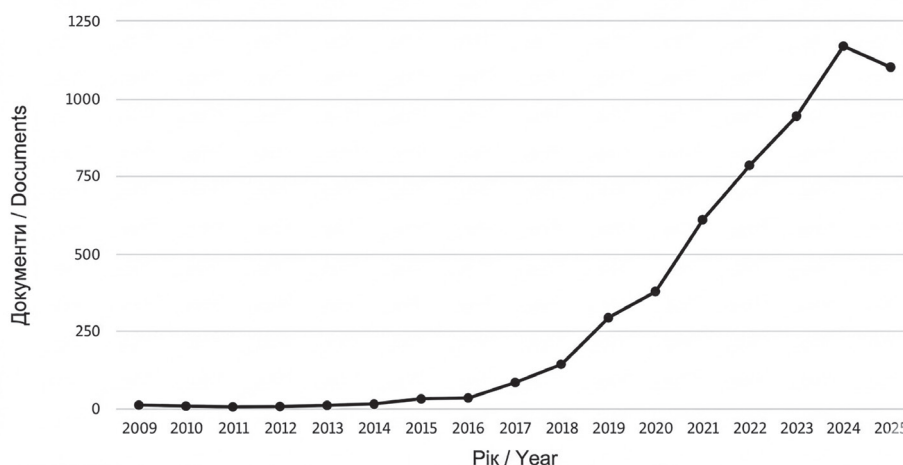


Рис. 1. Результат візуалізації хронології виходу публікацій на дану тему із використанням інструментів бібліометричного аналізу бази даних Scopus
Fig. 1. Visualization result of the chronology of publications on this topic using the bibliometric analysis tools of the Scopus database

Figure 1 demonstrates the exponential growth in the number of publications starting from 2017, emphasizing the relevance and prospects of studying the use of AI and telemedicine in oncopathology diagnosis.

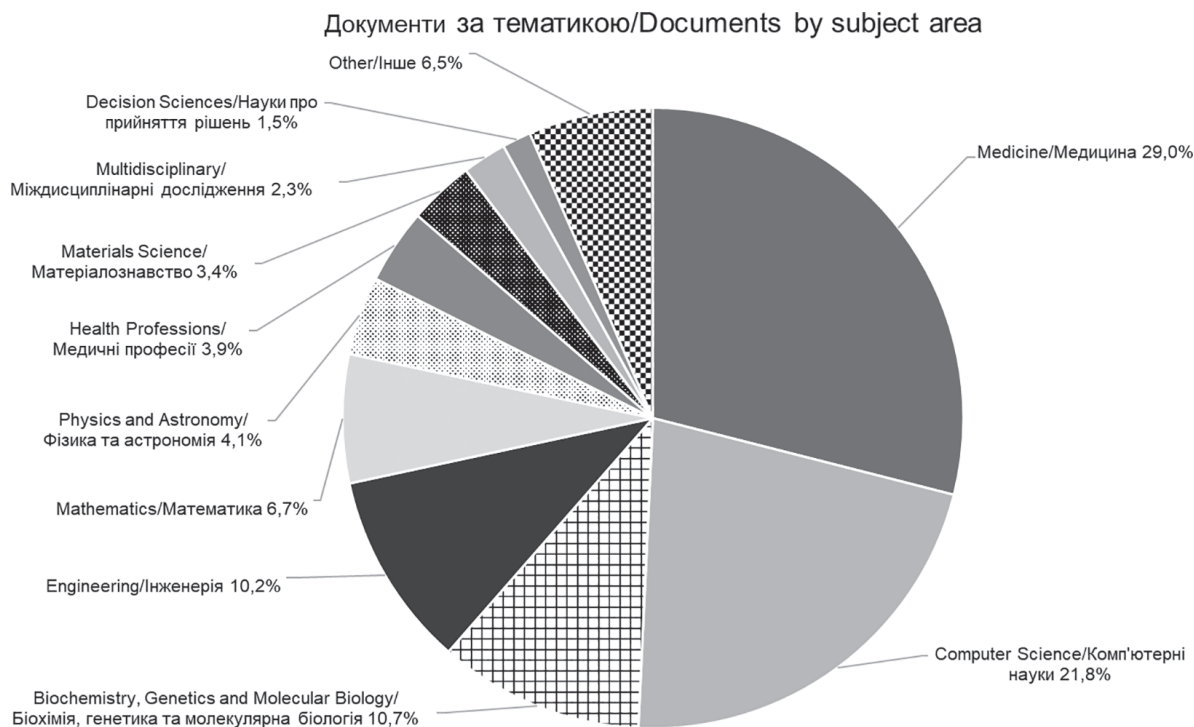


Fig. 2. Visualization result of the distribution of publications on this topic by subject areas using the bibliometric analysis tools of the Scopus database

Figure 2 displays the distribution of articles across 10 main subject areas, with a predominance of medicine, biochemistry, computer science, and engineering, indicating the

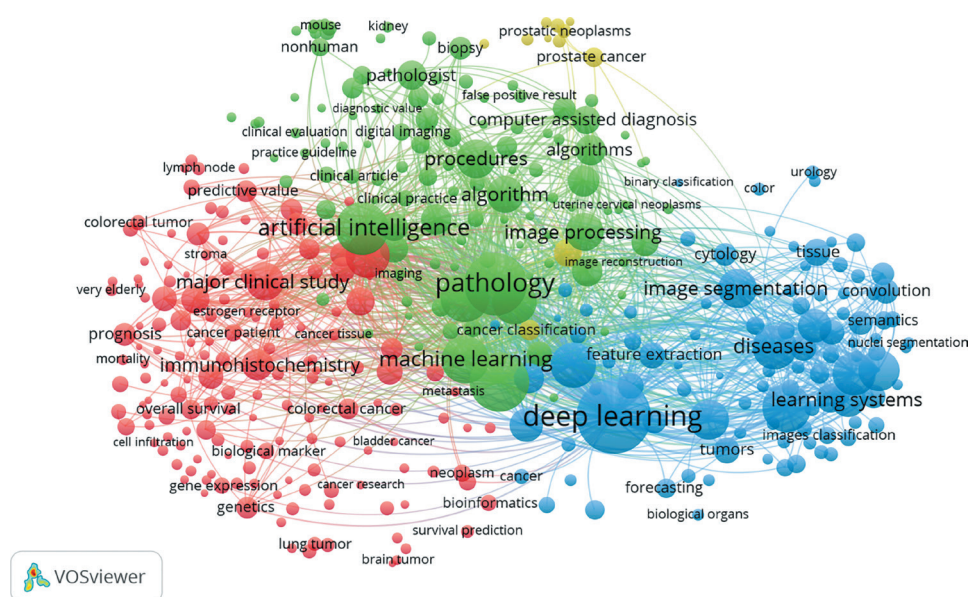


Fig. 3. Visualization result of the patterns of thematic distribution of this topic using the bibliometric analysis tools of VOSviewer

interdisciplinary nature of the research and the strengthening of the integration of these fields in future projects.

Figure 3 displays three thematic clusters (deep learning systems, digital pathology and artificial intelligence, clinical studies) which may indicate an expansion of clinical applications in the near future.

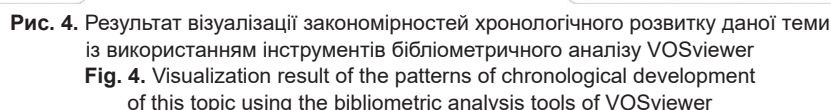


Figure 4 illustrates three chronological stages of research evolution: computer systems, AI/machine learning, digital pathology, and personalized medicine; this dynamic points to a shift toward broader personalization of diagnosis in the coming years.

DISCUSSION

In this study, we conducted a bibliometric analysis of 5628 documents to establish the status and new trends in scientific research on the application of AI for optimizing histopathological diagnosis and the development of telemedicine. Over the past 8 years, the number of publications has grown annually, particularly intensively in the last 5 years.

The results of our bibliometric analysis are consistent with the data from previous studies on the application of artificial intelligence (AI) and telemedicine in the field of pathology and oncological diagnosis. Specifically, in the works of Zefeng Shen et al. and Wentong Zhou et al., an increase in the number of publications in this area over the last decade was also noted, indicating a sustained scientific interest in digital solutions in pathology [16, 17]. As in our study, the authors point to the dominance of publications in journals indexed in Scopus, as well as the concentration of research in countries with a high level of development in digital medicine, particularly the USA, China, and the Great Britain. A common conclusion of most analyzed bibliometric reviews is that the integration of AI and telemedicine contributes to improving the quality of diagnosis, reducing diagnostic

телемедицини сприяє підвищенню якості діагностики, зменшенню діагностичних помилок та оптимізації ресурсів у патоморфологічній практиці. Це підтверджує обґрунтованість і актуальність нашого дослідження, а також демонструє, що обрана методологія дозволяє виявити ключові тренди та наукові центри, що формують напрям розвитку галузі.

Хоча перші експериментальні моделі штучного інтелекту для гістологічної діагностики з'явилися ще в середині 2010-х років, їхнє впровадження в клінічну практику тривалий час залишалося обмеженим через відсутність регуляторної бази, складність обробки зображень цільних слайдів (Whole Slide Images, WSI), потребу в значних обчислювальних ресурсах та слабку інтеграцію з лабораторними інформаційними системами [18, 19]. Показовим прикладом ранніх ініціатив є проєкт CAMELYON16, у якому були створені та випробувані алгоритми глибокого навчання для виявлення метастазів у лімфатичних вузлах при раку грудної залози [20]. Незважаючи на високу точність, донині залишається незрозумілим, чи були ці рішення повноцінно чи частково інтегровані у клінічну практику.

Натомість у 2025 році вже з'являються випадки реального впровадження таких систем. Наприклад, модель LYDIA (2025 р.) є комерційно доступною і демонструє клінічно значущі результати у мульти-класовій діагностиці онкопатології [21]. LYDIA досягла високих показників ROC-AUC: 0,995 для раку грудної залози, 0,963 – для раку товстої кишки, 0,973 – для раку легень і 0,983 – для меланоми. Крім того, модель підвищила чутливість діагностики патологоанатомів із 77,3% до 87,3%, що свідчить про її потенціал у підтримці рутинної діагностики.

Широке впровадження цифрової патології та телемедицини у клінічну практику піднімає низку критичних етичних та правових питань, зокрема пов'язаних із конфіденційністю даних та відповідальністю за помилки [22]. Передача та зберігання великих обсягів медичних даних, особливо зображень (WSI), через мережі створює потенційні вразливості для кібератак та несанкціонованого доступу, що може призвести до витоку чутливої інформації про пацієнтів. Ці ризики для приватності є однією з чотирьох ключових етичних проблем при розгортанні ШІ-інфраструктур у патології [23]. Забезпечення суворого дотримання міжнародних та національних стандартів щодо захисту даних, таких як «Загальний регламент про захист даних (GDPR)» у Європі або «Закон про переносність та підзвітність медичного страхування (HIPAA)» у США, а також українського законодавства у сфері захисту персональних даних, є фундаментальною вимогою для впровадження засобів ШІ [24].

Дуже складним і обмежуючим розвиток цифрової діагностики є питання відповідальності за діагностичні помилки. У традиційній діагностиці відповідальність за помилку лежить на лікарі. Однак, у разі використання ШІ-алгоритмів, виникає складне питання: хто несе відповідальність за невірний діагноз, якщо його було сформовано або на нього вплинув ШІ?

Це питання вимагає створення чітких регуляторних та правових рамок для всіх залучених сторін [25]. Сучасний підхід наголошує на тому, що остаточне

errors, and optimizing resources in pathological practice. This confirms the validity and relevance of our study and demonstrates that the chosen methodology allows for the identification of key trends and scientific centers shaping the development direction of the field.

Although the first experimental models of artificial intelligence for histological diagnosis appeared in the mid-2010s, their implementation in clinical practice remained limited for a long time due to the lack of a regulatory framework, the complexity of processing Whole Slide Images (WSI), the need for significant computing resources, and poor integration with laboratory information systems [18, 19]. A notable example of early initiatives is the CAMELYON16 project, in which deep learning algorithms were created and tested for detecting metastases in lymph nodes in breast cancer [20]. Despite high accuracy, it remains unclear whether these solutions have been fully or partially integrated into clinical practice to this day.

In contrast, by 2025, cases of real implementation of such systems are emerging. For instance, the LYDIA model (2025) is commercially available and demonstrates clinically significant results in multi-class oncopathology diagnosis [21]. LYDIA achieved high ROC-AUC scores: 0.995 for breast cancer, 0.963 for colorectal cancer, 0.973 for lung cancer, and 0.983 for melanoma. Furthermore, the model increased the diagnostic sensitivity of pathologists from 77.3% to 87.3%, indicating its potential for supporting routine diagnosis.

The widespread adoption of digital pathology and telemedicine in clinical practice raises a number of critical ethical and legal issues, particularly those related to data confidentiality and liability for errors [22]. The transmission and storage of large volumes of medical data, especially WSI, over networks create potential vulnerabilities to cyberattacks and unauthorized access, which can lead to the leakage of sensitive patient information. These privacy risks are one of four key ethical concerns in deploying AI infrastructures in pathology [23]. Ensuring strict adherence to international and national data protection standards, such as the General Data Protection Regulation (GDPR) in Europe or the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) in the USA, as well as Ukrainian personal data protection legislation, is a fundamental requirement for the implementation of AI tools [24].

The issue of liability for diagnostic errors is highly complex and limits the development of digital diagnosis. In traditional diagnosis, the responsibility for an error lies with the physician. However, with the use of AI algorithms, a difficult question arises: who is responsible for an incorrect diagnosis if it was generated or influenced by AI?

This question requires the creation of clear regulatory and legal frameworks for all parties involved [25]. The modern approach emphasizes that the final decision always remains with a qualified pathologist (the «human in the loop» principle). AI should be viewed as an auxiliary tool. This allows responsibility to remain with the medical professional, which is a key ethical and legal requirement for integrating AI into the clinical process [25].

Some complex AI models (especially deep learning) can operate as «black boxes», making it difficult to trace the logic of their decision. This raises ethical questions about the transparency and explainability of diagnostic

рішення завжди залишається за кваліфікованим лікарем-патологоанатомом (принцип «людина в циклі»). ШІ повинен розглядатися як допоміжний інструмент. Це дозволяє зберегти відповідальність на медичному фахівцеві, що є ключовою етичною та правовою вимогою для інтеграції ШІ у клінічний процес [25].

Деякі складні моделі ШІ (особливо глибоке навчання) можуть працювати як «чорні скриньки», де важко простежити логіку їхнього рішення. Це викликає етичні питання щодо прозорості та пояснюваності діагностичних висновків, адже лікарі повинні розуміти, на чому ґрунтуються рекомендації ШІ. Для протидії цьому експерти наполягають на впровадженні трьох ключових засадничих принципів етичного ШІ: прозорості, підзвітності та управління [24]. Іншим суттєвим обмеженням застосування ШІ є можлива упередженість, яка може виникнути внаслідок того, що алгоритми ШІ навчаються на нерепрезентативних наборах даних. Це може призвести до дискримінаційних рішень та порушення принципу справедливості в охороні здоров'я, що є одним із ключових етичних викликів [22].

Деякі складнощі з практичним застосуванням можуть виникнути з регуляторних аспектів телемедицини. Розвиток цієї технології створює питання щодо ліцензування лікарів у різних країнах або регіонах. Ці питання вимагають уніфікації регуляторних підходів. Зокрема, Асоціація цифрової патології (DPA) опублікувала «White Paper» із визначеннями, найкращими практиками та рекомендаціями для регуляторних органів, наголошуючи на потребі в належній валідації алгоритмів та інтеграції кібербезпеки [26].

Також є необхідність розробки чітких стандартів якості та протоколів для телепатологічних консультацій, щоб забезпечити однаковий рівень медичної допомоги незалежно від її дистанційного характеру. Визначення моделей відшкодування за телемедичні послуги та покриття їх страховими компаніями є ключовим для широкого впровадження.

Одним із обмежень проведеного бібліометричного аналізу є специфіка обраної пошукової стратегії. Для пошуку було використано наукометричну базу Scopus, що дозволило зосередитися на найбільш актуальних публікаціях, які безпосередньо висвітлюють взаємодію штучного інтелекту та цифрової патології. Пошук проводився за ключовими словами «deep learning», «artificial intelligence», «machine learning», «neural network», «telemedicine», «whole slide image», «digital pathology». Такий підхід забезпечив тематичну однорідність вибірки, але міг призвести до виключення частини релевантних робіт, у яких використовувалась інша термінологія, наприклад, computational pathology, telepathology або machine learning in histopathology. Таким чином, основним обмеженням аналізу є звужене семантичне поле пошукових термінів, що може потребувати доповнення у подальших дослідженнях через розмаїття термінів у цій міждисциплінарній галузі.

Наше дослідження включало публікації лише даної бази Scopus у період з 2009 р. по 30.09.2025 р. З урахуванням виявлених глобальних тенденцій та викликів у сфері регулювання та впровадження, особливої значущості набуває національний контекст, зокрема в Україні. В українському контексті,

conclusions, as physicians must understand the basis of AI recommendations. To counter this, experts insist on the implementation of three key foundational principles of ethical AI: transparency, accountability, and governance [24]. Another significant limitation of AI application is potential bias, which can arise because AI algorithms are trained on non-representative datasets. This can lead to discriminatory decisions and a violation of the principle of fairness in healthcare, which is one of the key ethical challenges [22].

Some practical application difficulties may arise from the regulatory aspects of telemedicine. The development of this technology raises questions about physician licensing across different countries or regions. These issues require the unification of regulatory approaches. In particular, the Digital Pathology Association (DPA) published a «White Paper» with definitions, best practices, and recommendations for regulatory bodies, emphasizing the need for proper algorithm validation and cybersecurity integration [26].

There is also a need to develop clear quality standards and protocols for telepathology consultations to ensure the same level of medical care regardless of its remote nature. Defining reimbursement models for telemedicine services and their coverage by insurance companies is key to widespread adoption.

One limitation of the conducted bibliometric analysis is the specificity of the chosen search strategy. The Scopus scientometric database was used for the search, which allowed focusing on the most relevant publications that directly cover the interaction of artificial intelligence and digital pathology. The search was conducted using the keywords «deep learning», «artificial intelligence», «machine learning», «neural network», «telemedicine», «whole slide image», «digital pathology». This approach ensured the thematic homogeneity of the sample but might have led to the exclusion of some relevant works that used different terminology, such as computational pathology, telepathology, or machine learning in histopathology. Thus, the main limitation of the analysis is the narrowed semantic field of the search terms, which may require supplementation in further studies due to the diversity of terms in this interdisciplinary field.

Our study included publications only from the Scopus database in the period from 2009 to September 30, 2025. Given the identified global trends and challenges in regulation and implementation, the national context, particularly in Ukraine, gains special significance. In the Ukrainian context, where oncological diseases remain one of the leading causes of mortality, the potential implementation of telemedicine and artificial intelligence in histopathological diagnosis acquires particular relevance. The country faces a number of systemic challenges that significantly affect the quality and accessibility of medical services. The massive outflow of medical specialists, caused by the ongoing full-scale war, the consequences of the COVID-19 pandemic, and general systemic economic crises, has led to a significant destruction of the usual structure of healthcare provision and deepened the problem of the shortage of qualified pathologists.

In such circumstances, the implementation of digital pathology and telemedicine solutions becomes not

де онкологічні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності, потенціальне впровадження телемедицини та штучного інтелекту в патоморфологічну діагностику набуває особливої актуальності. Країна стикається з низкою системних викликів, які суттєво впливають на якість та доступність медичних послуг. Масштабний відтік медичних спеціалістів, спричинений триваючою повномасштабною війною, наслідками пандемії COVID-19 та загальними системними кризовими явищами в економіці, призвів до значного руйнування звичної структури надання медичної допомоги та поглибив проблему дефіциту кваліфікованих патологоанатомів.

У таких умовах впровадження цифрової патології та телемедицини рішень стає не просто бажаним, а життєво необхідним виходом для оптимізації патоморфологічної діагностики. Ці технології дозволяють долати географічні бар'єри, забезпечуючи доступ до експертного висновку дистанційно, та компенсувати нестачу кадрів за рахунок автоматизації рутинних процесів і підвищення ефективності роботи наявних спеціалістів. Незважаючи на складне економічне становище та уповільнення соціально-економічного розвитку, Україна за структурою захворюваності відповідає розвинутим країнам, де серцево-судинні та онкологічні патології посідають провідні місця. Це додатково підкреслює нагальну потребу в інноваційних підходах, що можуть забезпечити безперервність та високу якість діагностичних послуг, сприяючи збереженню здоров'я нації.

ВИСНОВКИ

Проведений бібліометричний аналіз 5628 наукових документів (Scopus, 2009–2025) підтвердив експоненційне зростання дослідницької активності у цій міждисциплінарній галузі (медицина, інформатика, інженерія), із найбільш інтенсивним збільшенням кількості публікацій за останні п'ять років. Географічне лідерство у формуванні наукового порядку денного належить США, Китаю та Великій Британії.

Науковий консенсус підтверджує, що інтеграція ШІ-алгоритмів (наприклад, у моделях, подібних до LYDIA) та цифрових зображень цільних слайдів (WSI) є потужним інструментом для підвищення об'єктивності, чутливості та точності патоморфологічної діагностики, що сприяє зменшенню діагностичних помилок та оптимізації клінічних робочих процесів за рахунок автоматизації рутинних завдань.

Широке клінічне впровадження цифрової діагностики стримується не технічними, а етичними та правовими викликами. До них належать необхідність вирішення питань юридичної відповідальності (збереження принципу «людина в циклі»), забезпечення прозорості моделей ШІ та запобігання алгоритмічній упередженості, спричиненій нерепрезентативними даними. Критично важливою є уніфікація міжнародних регуляторних стандартів (включно із захистом даних, як GDPR/HIPAA).

У національному контексті, де масштабний відтік медичних спеціалістів та деструкція структури надання допомоги (спричинені війною та кризовими явищами), поглибили дефіцит кадрів у патоморфології,

just desirable but a vital necessity for optimizing histopathological diagnosis. These technologies allow for overcoming geographical barriers, ensuring remote access to expert opinions, and compensating for the personnel shortage by automating routine processes and increasing the efficiency of existing specialists. Despite the difficult economic situation and the slowdown in socio-economic development, Ukraine's disease structure corresponds to that of developed countries, where cardiovascular and oncological pathologies occupy leading places. This further underscores the urgent need for innovative approaches that can ensure the continuity and high quality of diagnostic services, contributing to the preservation of the nation's health.

CONCLUSIONS

The conducted bibliometric analysis of 5628 scientific documents (Scopus, 2009–2025) confirmed the exponential growth of research activity in this interdisciplinary field (medicine, informatics, engineering), with the most intensive increase in publications over the last five years. Geographical leadership in shaping the scientific agenda belongs to the USA, China, and the United Kingdom.

Scientific consensus confirms that the integration of AI algorithms (e.g., in models similar to LYDIA) and Whole Slide Images (WSI) is a powerful tool for increasing the objectivity, sensitivity, and accuracy of histopathological diagnosis, which contributes to the reduction of diagnostic errors and the optimization of clinical workflows through the automation of routine tasks.

The widespread clinical implementation of digital diagnosis is limited not by technical but by ethical and legal challenges. These include the necessity of resolving issues of legal liability (preserving the «human in the loop» principle), ensuring the transparency («explainability») of AI models, and preventing algorithmic bias caused by unrepresentative data. Unification of international regulatory standards (including data protection, such as GDPR/HIPAA) is critically important.

In the national context, where the massive outflow of medical specialists and the destruction of the aid provision structure (caused by the war and crisis phenomena) have deepened the personnel deficit in pathology, the implementation of telemedicine solutions and digital pathology acquires vital, strategic

впровадження телемедицини рішень і цифрової патології набуває життєво необхідного, стратегічного значення. Ці технології є ключовим інструментом для компенсації кадрового дефіциту, подолання географічних бар'єрів та забезпечення безперервного доступу до високоякісної патоморфологічної діагностики в умовах, що склалися.

significance. These technologies are a key instrument for compensating for the personnel deficit, overcoming geographical barriers, and ensuring continuous access to high-quality histopathological diagnosis under the current circumstances.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Lyon: World Health Organization; Available from: <https://www.iarc.who.int/>
2. Національний канцер-реєстр України. Статистичні публікації. Київ: Національний інститут раку. Режим доступу: <http://ncru.inf.ua/>
3. Butsyk A.S., Moskalenko R.A. Novel copper-loaded dressing for wound healing: a bibliometric analysis. *Odesa Medical Journal*. 2024. Vol. 3, № 188. P. 72–78. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-12>
4. Walsh E., Orsi N.M. The current troubled state of the global pathology workforce: a concise review. *Walsh and Orsi Diagnostic Pathology*. 2024. Vol. 19, № 163. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01590-2>
5. Wang J., Wang T., Han R., Shi D., Chen B. Artificial intelligence in cancer pathology: Applications, challenges, and future directions. *CytoJournal*. 2025. Vol. 22. P. 45. DOI: https://doi.org/10.25259/CytoJournal_272_2024
6. Ramaswamy V., Tejaswini B.N., Uthaiiah S.B. Remote Reporting During a Pandemic Using Digital Pathology Solution: Experience from a Tertiary Care Cancer Center. *Journal of Pathology Informatics*. 2021. Vol. 12. P. 20. DOI: https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_109_20
7. Hanna M.G., Reuter V.E., Ardon O., Kim D., Sirintrapun S.J., Schüffler P.J., et al. Validation of a digital pathology system including remote review during the COVID-19 pandemic. *Modern Pathology*. 2020. Vol. 33, № 11. P. 2115–2127. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0601-5>
8. Rahman M.J., Rahman M.M., Matsuyama R., Tsunematsu M., Islam R., Ahmed A., et al. Feasibility and acceptability of telepathology system among the rural communities of Bangladesh: A pilot study. *Journal of family medicine and primary care*. 2022. Vol. 11, № 6. P. 2613–2619. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1876_21
9. Steiner D.F., MacDonald R., Liu Y., Truszkowski P., Hipp J. D., Gammage C., et al. Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2018. Vol. 42, № 12. P. 1636–1646. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001151>
10. Vodovnik A., Aghdam M.R.F. Complete Routine Remote Digital Pathology Services. *Journal of pathology informatics*. 2018. Vol. 9, № 36. DOI: https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_34_18
11. Stathonikos N., Nguyen T.Q., Spoto C.P., Verdaasdonk M.A.M., van Diest P.J. Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology*. 2019. Vol. 75, № 5. P. 621–635. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13953>
12. Girolami I., Neri S., Eccher A., Brunelli M., Hanna M., Pantanowitz L., et al. Frozen section telepathology service: Efficiency and benefits of an e-health policy in South Tyrol. *Digital health*. 2022. Vol. 8. DOI: <https://doi.org/10.1177/20552076221116776>
13. Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R., Toberer F., Buhl T., Blum A., et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of Oncology*. 2018. Vol. 29, № 8. P. 1836–1842. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy166>
14. Retamero J. A., Aneiros-Fernandez J., del Moral R. G. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020. Vol. 144, № 2. P. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0541-OA>
15. Ardon O., Klein E., Manzo A., Corsale L., England C., Mazzella A., et al. Digital pathology operations at a tertiary cancer center: Infrastructure requirements and operational cost. *Journal of pathology informatics*. 2023. Vol. 14, № 100318. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100318>
16. Shen Z., Hu J., Wu H., Chen Z., Wu W., Lin J., et al. Global research trends and foci of artificial intelligence-based tumor pathology: a scientometric study. *Journal of Translational Medicine*. 2022. Vol. 20, № 409. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03615-0>
17. Zhou W., Deng Z., Liu Y., Shen H., Deng H., Xiao H. Global Research Trends of Artificial Intelligence on Histopathological Images: A 20-Year Bibliometric Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. Vol. 19, № 18. P. 11597. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811597>

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Lyon: World Health Organization. Available from: <https://www.iarc.who.int/>
2. National Cancer Registry of Ukraine. Statistical publications. Kyiv: National Cancer Institute of Ukraine. (in Ukraine). Available from: <http://ncru.inf.ua/>
3. Butsyk AS, Moskalenko RA. Novel copper-loaded dressing for wound healing: a bibliometric analysis. *Odesa Medical Journal*. 2024;3(188):72–8. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-12>
4. Walsh E, Orsi NM. The current troubled state of the global pathology workforce: a concise review. *Walsh and Orsi Diagnostic Pathology*. 2024;19(163). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13000-024-01590-2>
5. Wang J, Wang T, Han R, Shi D, Chen B. Artificial intelligence in cancer pathology: Applications, challenges, and future directions. *CytoJournal*. 2025;22:45. DOI: https://doi.org/10.25259/Cytojournal_272_2024
6. Ramaswamy V, Tejaswini BN, Uthaiiah SB. Remote Reporting During a Pandemic Using Digital Pathology Solution: Experience from a Tertiary Care Cancer Center. *Journal of Pathology Informatics*. 2021;12:20. DOI: https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_109_20
7. Hanna MG, Reuter VE, Ardon O, Kim D, Sirintrapun SJ, Schüffler P., et al. Validation of a digital pathology system including remote review during the COVID-19 pandemic. *Modern Pathology*. 2020;33(11):2115–27. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0601-5>
8. Rahman MJ, Rahman MM, Matsuyama R, Tsunematsu M, Islam R, Ahmed A, et al. Feasibility and acceptability of telepathology system among the rural communities of Bangladesh: A pilot study. *Journal of family medicine and primary care*. 2022;11(6):2613–2619. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1876_21
9. Steiner DF, MacDonald R, Liu Y, Truszkowski P, Hipp JD, Gammage C, et al. Impact of Deep Learning Assistance on the Histopathologic Review of Lymph Nodes for Metastatic Breast Cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2018;42(12):1636–46. DOI: <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001151>
10. Vodovnik A, Aghdam MRF. Complete Routine Remote Digital Pathology Services. *Journal of pathology informatics*. 2018;9(36). DOI: https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_34_18
11. Stathonikos N, Nguyen TQ, Spoto CP, Verdaasdonk MAM, van Diest PJ. Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology*. 2019;75(5):621–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/his.13953>
12. Girolami I, Neri S, Eccher A, Brunelli M, Hanna M, Pantanowitz L, et al. Frozen section telepathology service: Efficiency and benefits of an e-health policy in South Tyrol. *Digital health*. 2022;8. DOI: <https://doi.org/10.1177/20552076221116776>
13. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Annals of Oncology*. 2018;29(8):1836–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy166>
14. Retamero JA, Aneiros-Fernandez J, del Moral RG. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2020;144(2):221–8. DOI: <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0541-OA>
15. Ardon O, Klein E, Manzo A, Corsale L, England C, Mazzella A, et al. Digital pathology operations at a tertiary cancer center: Infrastructure requirements and operational cost. *Journal of pathology informatics*. 2023;14(100318). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100318>
16. Shen Z, Hu J, Wu H, Chen Z, Wu W, Lin J, et al. Global research trends and foci of artificial intelligence-based tumor pathology: a scientometric study. *Journal of Translational Medicine*. 2022;20(409). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03615-0>
17. Zhou W, Deng Z, Liu Y, Shen H, Deng H, Xiao H. Global Research Trends of Artificial Intelligence on Histopathological Images: A 20-Year Bibliometric Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(18):11597. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811597>

18. Litjens G., Sánchez C., Timofeeva N., Hermesen M., Nagtegaal I., Kovacs I., et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, № 26286. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26286>
19. Gertych A., Ing N., Ma Z., Fuchs T.J., Salman S., Mohanty S., et al. Machine learning approaches to analyze histological images of tissues from radical prostatectomies. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2015. Vol. 46, Pt 2. P. 197–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.08.002>
20. Ehteshami Bejnordi B., Veta M., Johannes van Diest P., van Ginneken B., Karssemeijer N., Litjens G., et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *The Journal of the American Medical Association*. 2017. Vol. 318, № 22. P. 2199–2210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>
21. Kalykakis G.E., Tarampoulous I., Gyftodimos K., Sepsa A., Agrogianis G., Vamvakaris G., et al. Evaluating the performance of LYDIA: an AI-powered assistant in detection of metastatic tumors in lymph nodes. *bioRxiv*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.05.22.25328136>
22. Jackson B.R., Ye Y., Crawford J.M., Becich M.J., Roy S., Botkin J.R., et al. The Ethics of Artificial Intelligence in Pathology and Laboratory Medicine: Principles and Practice. *Academic Pathology*. 2021. Vol. 8. P. 2374289521990784. DOI: <https://doi.org/10.1177/2374289521990784>
23. McKay F., Williams B.J., Prestwich G., Bansal D., Hallowell N., Treanor D. The ethical challenges of artificial intelligence-driven digital pathology. *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2022. Vol. 8, № 3. P. 209–216. DOI: <https://doi.org/10.1002/cjp2.263>
24. Chauhan C., Gullapalli R.R. Ethics of AI in Pathology: Current Paradigms and Emerging Issues. *The American Journal of Pathology*. 2021. Vol. 191, № 10. P. 1673–1683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.06.011>
25. Redrup Hill E., Mitchell C., Brigden T., Hall A. Ethical and legal considerations influencing human involvement in the implementation of artificial intelligence in a clinical pathway: A multi-stakeholder perspective. *Frontiers in Digital Health*. 2023. Vol. 5. P. 1139210. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdgh.2023.1139210>
26. Abels E., Pantanowitz L., Aeffner F., Zarella M.D., van der Laak J., Bui M.M., et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association. *The Journal of Pathology*. 2019. Vol. 249, № 3. P. 286–294. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5331>
18. Litjens G., Sánchez C., Timofeeva N., Hermesen M., Nagtegaal I., Kovacs I., et al. Deep learning as a tool for increased accuracy and efficiency of histopathological diagnosis. *Scientific Reports*. 2016;6(26286). DOI: <https://doi.org/10.1038/srep26286>
19. Gertych A., Ing N., Ma Z., Fuchs T.J., Salman S., Mohanty S., et al. Machine learning approaches to analyze histological images of tissues from radical prostatectomies. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2015;46Pt2:197-208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.08.002>
20. Ehteshami Bejnordi B., Veta M., Johannes van Diest P., van Ginneken B., Karssemeijer N., Litjens G., et al. Diagnostic Assessment of Deep Learning Algorithms for Detection of Lymph Node Metastases in Women With Breast Cancer. *The Journal of the American Medical Association*. 2017;318(22):2199–210. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14585>
21. Kalykakis GE, Tarampoulous I, Gyftodimos K, Sepsa A, Agrogianis G, Vamvakaris G, et al. Evaluating the performance of LYDIA: an AI-powered assistant in detection of metastatic tumors in lymph nodes. *bioRxiv*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.05.22.25328136>
22. Jackson BR, Ye Y, Crawford JM, Becich MJ, Roy S, Botkin JR, et al. The Ethics of Artificial Intelligence in Pathology and Laboratory Medicine: Principles and Practice. *Academic Pathology*. 2021;8:2374289521990784. DOI: <https://doi.org/10.1177/2374289521990784>
23. McKay F, Williams BJ, Prestwich G, Bansal D, Hallowell N, Treanor D. The ethical challenges of artificial intelligence-driven digital pathology. *The Journal of Pathology: Clinical Research*. 2022;8(3):209–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/cjp2.263>
24. Chauhan C, Gullapalli RR. Ethics of AI in Pathology: Current Paradigms and Emerging Issues. *The American Journal of Pathology*. 2021;191(10):1673–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2021.06.011>
25. Redrup Hill E, Mitchell C, Brigden T, Hall A. Ethical and legal considerations influencing human involvement in the implementation of artificial intelligence in a clinical pathway: A multi-stakeholder perspective. *Frontiers in Digital Health*. 2023;5:1139210. DOI: <https://doi.org/10.3389/fdgh.2023.1139210>
26. Abels E, Pantanowitz L, Aeffner F, Zarella MD, van der Laak J, Bui MM, et al. Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association. *The Journal of Pathology*. 2019;249(3):286–94. <https://doi.org/10.1002/path.5331>

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 базу даних Scopus за період 2009–2025 рр. із визначеними датами індексації.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження мають бути спрямовані на формування етичних норм і регуляторних механізмів захисту медичної інформації при використанні цифрової патології та алгоритмів штучного інтелекту. Перспективним залишається створення уніфікованих стандартів для цифрових гістологічних зображень, їх електронного обміну та стандартизації ШІ-рішень з метою інтеграції в клінічну практику. Важливим напрямком є розробка ефективної системи обміну патогістологічними даними з використанням багатосайтових і багатоцентричних наборів даних, що забезпечить репрезентативність і відтворюваність результатів. Особливу увагу слід приділити дослідженню клінічної та організаційної ефективності таких рішень, а також ролі підходу «людина в циклі» у забезпеченні контролю якості, безпеки та відповідальності під час прийняття діагностичних рішень.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису засвідчують відсутність конфлікту інтересів.

Limitations of the Study

The authors of the manuscript acknowledge that the limitations of this review are determined by the predefined scope of the topic, time periods, and types of studies, as well as the availability of sources. The search strategy covered the Scopus database for the period from 2009 to 2025, with specified indexing dates.

Prospects for further research

Further research should focus on the development of ethical frameworks and regulatory mechanisms for the protection of medical data in the use of digital pathology and artificial intelligence algorithms. The establishment of unified standards for digital histological images, their electronic exchange, and the standardization of AI-based solutions remains a key priority to facilitate integration into clinical practice. An important research direction is the development of efficient data-sharing systems based on multisite and multicenter datasets, ensuring the representativeness and reproducibility of results. Particular attention should be given to evaluating the clinical and organizational effectiveness of these solutions, as well as to investigating the role of the «human-in-the-loop» approach in ensuring quality control, safety, and accountability in diagnostic decision-making.

Conflict of interest

The authors declares no conflict of interest.

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).

Adherence to Ethical Standards

The authors of the manuscript confirm that the preparation of the manuscript was based solely on openly published scientific sources. No personalized patient data, primary clinical, or preclinical research results were used in the study. Consequently, approval from a bioethics committee was not required. The research was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and in compliance with international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

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), 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з 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.

Use of Artificial Intelligence

The authors of the manuscript confirm 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 translation were delegated under full human supervision. For this purpose, ChatGPT-5 (OpenAI, version from June 2025) was utilized. All outputs generated by this tool were thoroughly reviewed, edited, and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative artificial intelligence tools are not listed as authors and are not accountable for the final results. This declaration does not apply to the use of basic tools for grammar, spelling, or reference formatting checks.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація 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.

Primary Data and Materials

The authors of the manuscript confirm that no primary medical documentation or statistical databases were used in this study. All statements and generalizations are supported by references to primary sources, which are publicly available or accessible through scientific library resources.

Інформація про фінансування

Джерелом фінансування публікації статті є автори дослідження.

Funding information

The publication of the article was funded by the authors of the study.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Бондаренко Артем Костянтинович – аспірант кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Магістратська, буд. 9, м. Суми, Україна, 40000;
e-mail: ar.bondarenko@med.sumdu.edu.ua
mob.: +38 (099) 542-30-03

Внесок автора: концептуалізація, збір інформації, написання рукопису, фінансування публікації, статистична обробка даних, візуалізація.

Москаленко Роман Андрійович – доктор медичних наук, завідувач кафедри патологічної анатомії Сумського державного університету Міністерства освіти і науки України; вул. Магістратська, буд. 9, м. Суми, Україна, 40000;
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
mob.: +38 (097) 980-27-31

Внесок автора: концептуалізація, методологія, написання рукопису, фінансування публікації, остаточна перевірка рукопису.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bondarenko Artem Kostiantynovych – Postgraduate Student of the Department of Pathological Anatomy of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 9 Mahistratska Str., Sumy, Ukraine, 40000;
e-mail: ar.bondarenko@med.sumdu.edu.ua
mobile: +38 (099) 542-30-03

Author contributions: conceptualization, data collection, manuscript writing, publication funding, statistical data processing, visualization.

Moskalenko Roman Andriyovych – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Sumy State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 9 Mahistratska Str., Sumy, Ukraine, 40000;
e-mail: r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua
mobile: +38 (097) 980-27-31

Author contributions: conceptualization, methodology, manuscript writing, publication funding, final manuscript review.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
26.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-09>
УДК: 616.127-002.17-018.74-074-079



Сучасні уявлення про фіброз міокарда: комплексна оцінка за біохімічними, епігенетичними та візуалізаційними маркерами

Павлюкович Н.Д., <https://orcid.org/0000-0002-1814-9722>, e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua
Павлюкович О.В., <https://orcid.org/0000-0001-6523-8296>, e-mail: olexandr.pavlyukovich@gmail.com

Буковинський державний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Чернівці, Україна

Modern insights into myocardial fibrosis: a comprehensive assessment by biochemical, epigenetic and imaging biomarkers

Pavliukovych N.D., <https://orcid.org/0000-0002-1814-9722>, e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua
Pavliukovych O.V., <https://orcid.org/0000-0001-6523-8296>, e-mail: olexandr.pavlyukovich@gmail.com

Bukovinian State Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

Ключові слова:

фіброз міокарда, маркери синтезу і деградації колагену, TGF- β , ангіотензин II, ендотелін-1, галектин-3, IL-6, TNF- α , IL-1 β .

Для кореспонденції:

Павлюкович Наталія Дмитрівна
Буковинський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб;
вул. Фастівська, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58000;
e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua

© Павлюкович Н.Д.,
Павлюкович О.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Фіброз міокарда – ключовий патофізіологічний процес у широкому спектрі серцево-судинних захворювань. Він потенційно адаптивний на ранніх етапах ремоделювання серця і у міру прогресування набуває патологічного характеру, призводячи до зростання жорсткості міокарда, розвитку діастолічної дисфункції і погіршення насосної функції серця.

Мета роботи – загальнити сучасні підходи до комплексної оцінки фіброзу міокарда на основі біохімічних, молекулярних та візуалізаційних показників і окреслити їх можливу клінічну цінність для діагностики, прогнозу та моніторингу лікування.

Матеріали та методи. Проведено цільовий огляд публікацій за 2021–2025 рр. у базах Scopus, Web of Science і Cochrane Library; пошук здійснювали в ScienceDirect та PubMed за певними ключовими словами.

Результати. Встановлено, що найінформативнішими для неінвазивної оцінки фіброзоутворення є пептиди синтезу і деградації колагену, які відображають активність фібробластів і колагеноліз, та асоціюються з тяжкістю ремоделювання і клінічними подіями; баланс матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів; нейрогуморальні медіатори, зокрема трансформувальний фактор росту бета, ангіотензин другого типу, ендотелін першого типу та галектин-3; запальні маркери та поляризація макрофагів, які характеризують агресивність перебігу фіброзоутворення; малі регуляторні рибонуклеїнові кислоти та екзосоми як перспективні інструменти імовірної персоналізованої діагностики. Магнітно-резонансна томографія серця з відстроченим підсиленням гадолінієм і картувальними методами дає кількісну оцінку як рубцевого, так і дифузного інтерстиціального фіброзу. Поєднання біомаркерів із даними візуалізації забезпечує стратифікацію ризику і дозволяє відслідковувати відповідь на лікування, зокрема при застосуванні антагоністів альдостерону, інгібіторів рецепторів ангіотензину і неприлізину та інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози.

Висновки. Інтегрований підхід, що об'єднує сучасні лабораторні маркери фіброзоутворення з результатами магнітно-резонансної томографії серця, забезпечує точну діагностику й прогноз фіброзу міокарда та сприяє оптимізації персоналізованої терапії.

Для цитування:

Павлюкович Н.Д., Павлюкович О.В. Сучасні уявлення про фіброз міокарда: комплексна оцінка за біохімічними, епігенетичними та візуалізаційними маркерами. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1056-1083. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-09>

Keywords:

myocardial fibrosis, markers of collagen synthesis and degradation, TGF- β , angiotensin II, endothelin-1, galectin-3, IL-6, TNF- α , IL-1 β .

ABSTRACT

Background. Myocardial fibrosis is a key pathophysiological process in a wide range of cardiovascular diseases. It is potentially adaptive in the early stages of cardiac remodelling, but as it progresses, it becomes pathological, leading to increased

For correspondence:

Pavliukovych Nataliia Dmytrivna
Bukovinian State Medical University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Internal
Medicine, Clinical Pharmacology and
Occupational Diseases;
2 Fastivska Str., Chernivtsi, Ukraine,
58000;
e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua

© *Pavliukovych N.D.,
Pavliukovych O.V., 2025*

myocardial stiffness, the development of diastolic dysfunction, and deterioration of the heart's pumping function.

Purpose – to summarize current approaches to the comprehensive assessment of myocardial fibrosis based on biochemical, molecular and imaging parameters and to outline their potential clinical value for diagnosis, prognosis and treatment monitoring.

Materials and Methods. A targeted review of publications for 2021–2025 was conducted in the Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases; the search was performed in ScienceDirect and PubMed using specific keywords.

Results. It was found that the most informative for non-invasive assessment of fibrosis formation are peptides of collagen synthesis and degradation, which reflect fibroblast activity and collagenolysis and are associated with the severity of remodelling and clinical events; the balance of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors; neurohumoral mediators, in particular transforming growth factor beta, angiotensin II, endothelin I and galectin-3; inflammatory markers and macrophage polarization, which characterize the aggressiveness of fibrosis; small regulatory ribonucleic acids and exosomes as promising tools for potential personalized diagnostics. Magnetic resonance imaging of the heart with delayed gadolinium enhancement and mapping techniques provides a quantitative assessment of both scarring and diffuse interstitial fibrosis. The combination of biomarkers with imaging data provides risk stratification and allows monitoring of response to treatment, particularly with aldosterone antagonists, angiotensin receptor blockers, neprilysin inhibitors, and sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors.

Conclusions. An integrated approach combining modern laboratory markers of fibrosis with cardiac magnetic resonance imaging results provides accurate diagnosis and prognosis of myocardial fibrosis and contributes to the optimization of personalized therapy.

For citation:

Pavliukovych ND, Pavliukovych OV. Modern insights into myocardial fibrosis: a comprehensive assessment by biochemical, epigenetic and imaging biomarkers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1056–1083. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-09>

ВСТУП

Фіброз міокарда є одним із ключових патофізіологічних процесів, що визначає перебіг та прогноз широкого спектра серцево-судинних захворювань. Він характеризується надмірним накопиченням компонентів позаклітинного матриксу, насамперед колагену I та III типів, унаслідок дисбалансу між синтетичною активністю фібробластів та механізмами деградації матриксу [1, 2]. Цей процес може мати адаптивний характер у ранніх фазах ремоделювання серця, однак при прогресуванні набуває патологічного значення, спричиняючи підвищення жорсткості міокарда, діастолічну дисфункцію та погіршення насосної функції серця [3, 4].

Серед основних механізмів, що стимулюють розвиток фіброзу, виділяють активацію фібробластів під впливом ангіотензину II, трансформувального фактора росту β (TGF- β), ендотеліну-1, а також прозапальних цитокінів, що формують профібротичне мікросередовище [5, 6, 7, 8]. Важливу роль у розвитку фіброзу відіграє імунозалежний компонент, зокрема зміна фенотипу макрофагів і Т-лімфоцитів, які продукують медіатори, здатні посилювати проліферацію та диференціацію міофібробластів [9]. Суттєвим чинником у прогресуванні фіброзу вважають також порушення клітинного метаболізму та енергетичного гомеостазу кардіоміоцитів, що змінюють чутливість тканини до стресових впливів і сприяють накопиченню позаклітинного матриксу [10, 11].

Міокардіальний фіброз має суттєве клінічне значення, оскільки є морфологічною передумовою формування серцевої недостатності як зі збереженою, так і зі зниженою фракцією викиду лівого

INTRODUCTION

Myocardial fibrosis is one of the key pathophysiological processes that determines the course and prognosis of a wide range of cardiovascular diseases. It is characterized by excessive accumulation of extracellular matrix components, primarily collagen types I and III, due to an imbalance between fibroblast synthetic activity and matrix degradation mechanisms [1, 2]. This process may be adaptive in the early stages of cardiac remodelling, but as it progresses, it becomes pathological, causing increased myocardial stiffness, diastolic dysfunction, and impaired cardiac pump function [3, 4].

Among the main mechanisms that stimulate the development of fibrosis are the activation of fibroblasts under the influence of angiotensin II, transforming growth factor β (TGF- β), endothelin-1, and pro-inflammatory cytokines, which form a profibrotic microenvironment [5, 6, 7, 8]. An important role in the development of fibrosis is played by the immune-dependent component, in particular, changes in the phenotype of macrophages and T-lymphocytes, which produce mediators capable of enhancing the proliferation and differentiation of myofibroblasts [9]. Disruption of cellular metabolism and energy homeostasis in cardiomyocytes, which alter tissue sensitivity to stress and promote the accumulation of extracellular matrix, are also considered to be significant factors in the progression of fibrosis [10, 11].

Myocardial fibrosis is of significant clinical importance, as it is a morphological prerequisite for the development of heart failure with both preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Excessive deposition of extracellular matrix leads to increased

шлуночка. Надмірне відкладення позаклітинного матриксу призводить до підвищення жорсткості міокарда та розвитку діастолічної дисфункції серця, що ускладнює перебіг основного серцево-судинного захворювання [12, 13]. Окрім того, фіброз створює морфологічний субстрат для розвитку аритмій, сприяючи порушенню електричної провідності та неоднорідності скорочення міокарда [14]. Фібротичні зміни міокарда пов'язані зі зниженням ефективності стандартного лікування, підвищенням частоти повторних госпіталізацій та зростанням ризику серцево-судинної смертності, що робить їх одним із провідних предикторів несприятливого клінічного перебігу та прогнозу [3, 15]. Таким чином, фіброз міокарда є не лише морфологічним проявом ремоделювання камер серця, а й ключовою мішенню для сучасних терапевтичних стратегій, спрямованих на модифікацію позаклітинного матриксу, інгібування профібротичних сигнальних шляхів та покращення клінічних результатів у пацієнтів із серцево-судинною патологією.

Вивчення та ідентифікація маркерів фіброзу міокарда становлять важливий напрямок сучасної кардіології, оскільки вони забезпечують можливість раннього виявлення патологічних процесів ремоделювання серця та дозволяють об'єктивно оцінювати ступінь структурних змін міокарда. Визначення таких маркерів має вагомий прогностичний потенціал, оскільки сприяє більш точній стратифікації ризику, індивідуалізації терапевтичних стратегій та підвищенню ефективності моніторингу лікування у пацієнтів із серцево-судинною патологією. На сьогодні сформована велика, але фрагментарна доказова база щодо неінвазивних біомаркерів фіброзу міокарда, які відображають ступінь ремоделювання позаклітинного матриксу, однак лише частина досліджень включає валідацію таких маркерів на тлі морфологічно підтвердженого фіброзу.

Мета роботи – узагальнення сучасних наукових даних щодо механізмів розвитку, діагностичних маркерів та клінічного значення фіброзу міокарда з акцентом на можливостях його комплексної оцінки за біохімічними, епігенетичними та візуалізаційними показниками.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для узагальнення сучасних даних щодо можливостей комплексної оцінки фіброзу міокарда за біохімічними, епігенетичними та візуалізаційними маркерами проведено огляд літературних джерел на основі баз даних Scopus, Web of Science та Cochrane Library за 2021–2025 рр. Пошук та ідентифікацію релевантних наукових і науково-практичних праць, зокрема результатів метааналізів, оглядів літератури та практичних настанов, проводили за допомогою пошукових систем ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) та PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) із використанням таких ключових слів як фіброз міокарда, позаклітинний матрикс, колаген I/III, PICP, PINP, PIIINP, PRO-C3, PRO-C6, CITP, ICTP, MMP, TIMP, TGF- β , ангіотензин II, ендотелін-1, галектин-3, мікроРНК (miR-21, miR-29, miR-133, miR-208), екзосоми, магнітно-резонансна томографія серця, відстрочене підсилення гадолінієм

myocardial stiffness and the development of diastolic heart dysfunction, which complicates the course of the underlying cardiovascular disease [12, 13]. In addition, fibrosis creates a morphological substrate for the development of arrhythmias, contributing to impaired electrical conduction and heterogeneity of myocardial contraction [14]. Fibrotic changes in the myocardium are associated with reduced effectiveness of standard treatment, increased frequency of rehospitalisations, and increased risk of cardiovascular mortality, making them one of the leading predictors of unfavourable clinical course and prognosis [3, 15]. Thus, myocardial fibrosis is not only a morphological manifestation of cardiac chamber remodelling, but also a key target for modern therapeutic strategies aimed at modifying the extracellular matrix, inhibiting profibrotic signalling pathways, and improving clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.

The study and identification of myocardial fibrosis markers is an important area of modern cardiology, as they enable early detection of pathological processes of cardiac remodelling and allow objective assessment of the degree of structural changes in the myocardium. The identification of such markers has significant prognostic potential, as it contributes to more accurate risk stratification, individualization of therapeutic strategies and improved monitoring of treatment in patients with cardiovascular disease. Nowadays a large but fragmentary evidence base has been established for non-invasive biomarkers of myocardial fibrosis that reflect the degree of extracellular matrix remodelling, but only some studies include validation of such markers against morphologically confirmed fibrosis.

Objective – synthesis of current scientific data on the mechanisms of development, diagnostic markers, and clinical significance of myocardial fibrosis, with an emphasis on the possibilities of its comprehensive assessment using biochemical, epigenetic, and imaging indicators.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

To summarize current data on the possibilities of comprehensive assessment of myocardial fibrosis using biochemical, epigenetic, and imaging markers, a review of the literature was conducted based on the Scopus, Web of Science, and Cochrane Library databases for 2021–2025. The search and identification of relevant scientific and scientific-practical works, in particular the results of meta-analyses, literature reviews, and practical guidelines, was carried out using the search engines ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) and PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) with the use of keywords such as myocardial fibrosis, extracellular matrix, collagen I/III, PICP, PINP, PIIINP, PRO-C3, PRO-C6, CITP, ICTP, MMP, TIMP, TGF- β , angiotensin II, endothelin-1, galectin-3, microRNA (miR-21, miR-29, miR-133, miR-208), exosomes, magnetic resonance imaging of the heart, delayed gadolinium enhancement

(LGE), T1-картування, екстрацелюлярний об'єм (ECV). На фінальному етапі аналізувалися повні тексти відібраних публікацій на відповідність критеріям дослідження та здійснювали їх системний якісний аналіз.

(LGE), T1 mapping, extracellular volume (ECV). At the final stage, the full texts of the selected publications were analyzed for compliance with the study criteria and subjected to systematic qualitative analysis.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Відомі на сьогодні маркери фіброзу міокарда можна умовно розділити на такі групи [8, 16]:

- маркери синтезу колагену (PICP, PINP, PIIINP, PRO-C3, PRO-C6) – відображають активність фібробластів, інтенсивність формування колагену; асоціюються з прогресуванням фіброзу та серцевою недостатністю;

- маркери деградації колагену (ICTP, CITP, MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2) – свідчать про баланс між синтезом і деградацією матриксу; зміни співвідношення MMP/TIMP вказують на патологічне ремоделювання міокарда;

- нейрогуморальні та регуляторні фактори (TGF- β , ангіотензин II, ендотелін-1, галектин-3) – стимулюють активацію фібробластів і трансформацію їх у міофібробласти; використовуються як прогностичні маркери ризику серцевої недостатності;

- запальні та імунні маркери (IL-6, TNF- α , IL-1 β , макрофагальні маркери (M1/M2) – відображають роль запалення у розвитку профібротичного мікросередовища; асоціюються з агресивним перебігом фіброзу;

- системні біомаркери (N-кінцевий фрагмент пропептиду мозкового натрійуретичного пептиду NT-proBNP, мозковий натрійуретичний пептид BNP, високочутливий серцевий тропонін T) – хоч і не специфічні для фіброзу, але корелюють із жорсткістю міокарда, ступенем ремоделювання серця та ризиком розвитку ускладнень;

- молекулярні та епігенетичні маркери (мікроРНК miR-21, miR-29, miR-133, miR-208, екзосоми) – регулюють експресію генів, пов'язаних із колагеногенезом; перспективні для персоналізованої діагностики та терапії;

- візуалізаційні маркери (магнітно-резонансна томографія серця, відстрочене накопичення гадолінієвого контрасту у вогнищах пошкодженого чи фіброзованого міокарда) – «золотий стандарт» неінвазивної візуалізації; дозволяють кількісно оцінити ступінь фіброзу та прогнозувати клінічні наслідки;

- гістологічна верифікація фіброзу міокарда є фундаментальним критерієм підтвердження структурного ремоделювання тканини серця і вважається «золотим стандартом» у морфологічній діагностиці; вона базується на дослідженні біопсійного або аутопсійного матеріалу та передбачає мікроскопічне дослідження зрізів міокарда з використанням гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних методів аналізу.

Особливу увагу привертають циркулюючі пептиди обміну колагену, які відображають активність фіброзотворення та можуть застосовуватись як біомаркери діагностики, прогнозування та моніторингу ефективності терапії. Дані літератури свідчать, що найбільш вивченими є C-кінцевий пропептид проколагену I типу (PICP), N-кінцевий пропептид проколагену I типу (PINP) та N-кінцевий пропептид проколагену III типу (PIIINP). Підвищені рівні PICP та PIIINP корелюють із прогресуючим фіброзом та погіршенням прогнозу

RESULTS AND THEIR DISCUSSION

Currently known markers of myocardial fibrosis can be divided into the following groups [8, 16]:

- collagen synthesis markers (PICP, PINP, PIIINP, PRO-C3, PRO-C6) – reflect fibroblast activity and collagen formation intensity; associated with the progression of fibrosis and heart failure;

- collagen degradation markers (ICTP, CITP, MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2) – indicate the balance between matrix synthesis and degradation; changes in the MMP/TIMP ratio indicate pathological myocardial remodeling;

- neurohumoral and regulatory factors (TGF- β , angiotensin II, endothelin-1, galectin-3) stimulate the activation of fibroblasts and their transformation into myofibroblasts; they are used as prognostic markers of heart failure risk;

- inflammatory and immune markers (IL-6, TNF- α , IL-1 β , macrophage markers (M1/M2)) reflect the role of inflammation in the development of a profibrotic microenvironment; they are associated with aggressive fibrosis progression.

- systemic biomarkers (N-terminal propeptide of brain natriuretic peptide NT-proBNP, brain natriuretic peptide BNP, high-sensitivity cardiac troponin T) – although not specific for fibrosis, they correlate with myocardial stiffness, the degree of cardiac remodeling, and the risk of complications;

- molecular and epigenetic markers (microRNA miR-21, miR-29, miR-133, miR-208, exosomes) – regulate the expression of genes associated with collagenogenesis; promising for personalized diagnosis and therapy.

- imaging markers (cardiac magnetic resonance imaging, delayed gadolinium contrast accumulation in areas of damaged or fibrotic myocardium) – the «gold standard» of non-invasive imaging; allow quantitative assessment of the degree of fibrosis and prediction of clinical outcomes.

- histological verification of myocardial fibrosis is a fundamental criterion for confirmation of structural remodelling of heart tissue and is considered the 'gold standard' in morphological diagnosis; it is based on the investigation of biopsy or autopsy material and involves microscopic examination of myocardial sections using histochemical, immunohistochemical and morphometric methods of analysis.

Of particular interest are circulating collagen turnover peptides, which reflect the activity of fibrosis and can be used as biomarkers for diagnosis, prognosis, and monitoring of treatment efficacy. The literature shows that the most studied are C-terminal propeptide of type I procollagen (PICP), N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP), and N-terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP). Elevated levels of PICP and PIIINP correlate with progressive fibrosis and worsening prognosis in patients with heart failure, while their

у пацієнтів із серцевою недостатністю, тоді як їх зниження може відображати ефективність антифібротичної терапії [17]. Аналогічні висновки отримали Revnic та співавт., які показали, що рівні пептидів обміну колагену асоціюються з вираженістю фіброзу за даними пізнього гадолінієвого підсилення при МРТ у хворих з неішемічною дилатаційною кардіоміопатією [18]. Метааналіз підтвердив високу діагностичну цінність PICP і PIIINP у стратифікації пацієнтів із серцевою недостатністю, підкресливши їх специфічність як маркерів активного фіброзоутворення [19].

Важливим напрямком є дослідження прогностичної ролі цих маркерів. У проспективному аналізі показано, що циркулюючі колагенові пептиди можуть передбачати зворотне ремоделювання лівого шлуночка та довгострокові клінічні наслідки у хворих на серцеву недостатність [20]. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження EMPEROR, де було продемонстровано, що застосування емпагліфлозину асоціюється зі зниженням рівня біомаркерів синтезу колагену, що свідчить про його антифібротичний потенціал [21]. Окрім того, дані багатоцентрового дослідження HOMAGE підтвердили, що маркери синтезу колагену I типу (PINP, PICP) є предикторами позитивної відповіді на лікування спіронолактоном у пацієнтів з ризиком розвитку серцевої недостатності [22].

Сучасні дослідження розширюють спектр аналізованих маркерів. Так, доведено, що PRO-C3, специфічний показник синтезу колагену III типу, асоціюється з підвищеною артеріальною жорсткістю та серцево-судинною смертністю, що вказує на системний характер змін у метаболізмі колагену [23]. Поряд із цим, експериментальні дослідження показали, що навіть після усунення перевантаження тиском процеси синтезу колагену залишаються активними, що обмежує регресію фіброзу після хірургічної корекції і вказує на потребу у фармакологічному втручанні [24].

Результати клінічних спостережень підтверджують прогностичне значення маркерів обміну колагену. У мультицентровому дослідженні Raafs та співавт. (2023) було продемонстровано, що рівні цих біомаркерів корелюють із функціональними показниками лівого шлуночка та виживаністю у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією [25]. Крім того, високі концентрації C1P, маркера деградації колагену I типу пацієнтів з ішемічною хворобою серця виявилися незалежним предиктором несприятливих клінічних подій, включно з повторними серцево-судинними ускладненнями та смертністю [26].

Отже, накопичені дані свідчать, що пептиди обміну колагену відображають не лише активність синтезу й деградації колагену, а й морфологічні прояви фіброзу, підтверджені методами візуалізації. Вони мають значний діагностичний і прогностичний потенціал, дозволяють здійснювати моніторинг ефективності терапії та сприяють персоналізації лікування. Результати останніх клінічних та експериментальних досліджень переконливо демонструють необхідність інтеграції цих маркерів у клінічну практику для своєчасного виявлення фіброзу міокарда, стратифікації ризику та оптимізації терапевтичних стратегій.

Надмірне накопичення колагену I та III типу є патогномонічною ознакою патологічного

decrease may reflect the effectiveness of antifibrotic therapy [17]. Similar conclusions were reached by Revnic et al., who showed that collagen turnover peptide levels are associated with the severity of fibrosis based on late gadolinium enhancement on MRI in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy [18]. A meta-analysis confirmed the high diagnostic value of PICP and PIIINP in the stratification of patients with heart failure, emphasizing their specificity as markers of active fibrosis formation [19].

An important area of research is the prognostic role of these markers. A prospective analysis showed that circulating collagen peptides can predict left ventricular remodeling and long-term clinical outcomes in patients with heart failure [20]. These data are consistent with the results of the EMPEROR study, which demonstrated that empagliflozin is associated with a reduction in collagen synthesis biomarkers, indicating its antifibrotic potential [21]. In addition, data from the multicenter HOMAGE study confirmed that markers of type I collagen synthesis (PINP, PICP) are predictors of a positive response to spironolactone treatment in patients at risk of developing heart failure [22].

Current studies are expanding the range of markers analyzed. Thus, it has been proven that PRO-C3, a specific indicator of type III collagen synthesis, is associated with increased arterial stiffness and cardiovascular mortality, indicating the systemic nature of changes in collagen metabolism [23]. At the same time, experimental studies have shown that even after the elimination of pressure overload, collagen synthesis processes remain active, which limits the regression of fibrosis after surgical correction and indicates the need for pharmacological intervention [24].

The results of clinical observations confirm the prognostic significance of collagen metabolism markers. In a multicenter study by Raafs et al. (2023), it was demonstrated that the levels of these biomarkers correlate with left ventricular function and survival in patients with dilated cardiomyopathy [25]. In addition, high concentrations of C1P, a marker of type I collagen degradation, in patients with ischemic heart disease were found to be an independent predictor of adverse clinical events, including recurrent cardiovascular complications and mortality [26].

Thus, the accumulated data indicate that collagen turnover peptides reflect not only the activity of collagen synthesis and degradation, but also the morphological manifestations of fibrosis, confirmed by imaging methods. They have significant diagnostic and prognostic potential, allow to monitor the effectiveness of therapy, and contribute to the personalization of treatment. The results of recent clinical and experimental studies convincingly demonstrate the need to integrate these markers into clinical practice for the timely detection of myocardial fibrosis, risk stratification, and optimization of therapeutic strategies.

Excessive accumulation of type I and III collagen is a pathognomonic sign of pathological cardiac remodeling, but an equally important factor in the progression of fibrosis is the rate of its degradation, which is determined by the activity of specific enzymes and their inhibitors. The main biomarkers of collagen degradation

ремоделювання серця, однак не менш важливим чинником прогресування фіброзу є швидкість його деградації, яка визначається активністю специфічних ферментів та їх інгібіторів. До основних біомаркерів деградації колагену належать ICTP (С-кінцевий телопептид колагену I типу з поперечними зшивками) та C1TP (карбокситермінальний телопептид колагену I типу), які утворюються під час протеолітичного розпаду колагенових волокон і відображають ступінь метаболічної активності тканини. ICTP є продуктом деградації зрілого колагену I типу, який утворюється під дією матриксних металопротеїназ та використовується як маркер розпаду колагену I типу, а отже, і активності фіброзного процесу, зокрема у міокарді, печінці, кістках [27]. C1TP – це фрагмент, що утворюється при розщепленні молекул колагену I типу в процесі деградації позаклітинного матриксу та є біохімічним маркером колагенолізу, тобто інтенсивності руйнування колагенових волокон, і застосовується для оцінки фіброзних змін у міокарді, печінці та кістковій тканині [28]. Підвищення рівнів ICTP і C1TP у плазмі крові вказує на інтенсивний колагеноліз, що часто асоціюється з активним ремоделюванням міокарда у пацієнтів із серцевою недостатністю та кардіоміопатіями, а також корелює зі ступенем жорсткості міокарда та функціональною ємністю лівого шлуночка [17, 29].

Доказова база щодо маркерів колагеноутворення та колагенолізу демонструє, що найбільш переконливі й відтворені дані про кореляцію з гістологічно доведеним фіброзом отримано саме для маркерів синтезу колагену I типу, насамперед для карбокситермінального пропептиду проколагену I (PICP) [17]. У сучасному огляді Poddi та співавт. (2025), присвяченому комплексній оцінці та клінічному значенню міокардального фіброзу, циркулюючі фрагменти колагену I типу, насамперед PICP та співвідношення PICP:C1TP, визначені як найбільш вивчені біохімічні маркери ремоделювання серця, для яких продемонстровано асоціацію з кількісними показниками фіброзу міокарда [2]. Автори підкреслюють, що ці маркери узгоджуються як із морфометричними оцінками (collagen volume fraction), отриманими у класичних дослідженнях з використанням біопсій міокарда, так і з сучасними неінвазивними параметрами фіброзу за даними кардіальної магнітно-резонансної томографії. Автори, однак, зазначають, що, попри високу відтворюваність цих асоціацій, частина первинних доказів базується на біопсійних серіях попередніх років, що потребує подальшої валідації у сучасних когортах із стандартизованою кількісною оцінкою фіброзу.

Особливе місце серед маркерів деградації позаклітинного матриксу належить матриксним металопротеїназам (MMPs), зокрема MMP-1, MMP-2 та MMP-9. Ці ферменти є цинк-залежними ендопептидазами, здатними розщеплювати структурні білки матриксу, серед яких колаген I, III, IV типів, ламінін та фібронектин [30, 31]. MMP-1 є ключовим ферментом деградації фібрилярного колагену, тоді як MMP-2 і MMP-9 (гелатинази) здатні руйнувати денатуровані форми колагену та базальну мембрану [32, 33]. Підвищена експресія MMP-9 була доведена у пацієнтів із ішемічною та дилатаційною кардіоміопатією, а її рівень прямо корелював із прогресуванням

include ICTP (C-terminal telopeptide of type I collagen with cross-links) and C1TP (carboxyterminal telopeptide of type I collagen), which are formed during the proteolytic breakdown of collagen fibers and reflect the degree of metabolic activity of the tissue. ICTP is a product of the degradation of mature type I collagen, which is formed under the action of matrix metalloproteinases and is used as a marker of type I collagen breakdown and, therefore, of the activity of the fibrotic process, particularly in the myocardium, liver, and bones [27]. C1TP is a fragment formed during the cleavage of type I collagen molecules in the process of extracellular matrix degradation and is a biochemical marker of collagenolysis, i.e., the intensity of collagen fiber destruction, and is used to assess fibrotic changes in the myocardium, liver, and bone tissue [28]. Elevated levels of ICTP and C1TP in blood plasma indicate intense collagenolysis, which is often associated with active myocardial remodeling in patients with heart failure and cardiomyopathies, and also correlates with the degree of myocardial stiffness and left ventricular functional capacity [17, 29].

The evidence base for collagen formation and collagenolysis markers shows that the most convincing and reproducible data on correlation with histologically proven fibrosis has been obtained for markers of type I collagen synthesis, primarily for carboxyterminal propeptide of procollagen I (PICP) [17]. In a recent review by Poddi et al. (2025) on the comprehensive assessment and clinical significance of myocardial fibrosis, circulating type I collagen fragments, primarily PICP and the PICP: C1TP, are identified as the most studied biochemical markers of cardiac remodelling, for which an association with quantitative indicators of myocardial fibrosis has been demonstrated [2]. The authors emphasise that these markers are consistent with both morphometric assessments (collagen volume fraction) obtained in classical studies using myocardial biopsies and modern non-invasive parameters of fibrosis based on cardiac magnetic resonance imaging data. The authors note, however, that despite the high reproducibility of these associations, some of the primary evidence is based on biopsy series from previous years, which requires further validation in modern cohorts with standardised quantitative assessment of fibrosis.

Matrix metalloproteinases (MMPs), in particular MMP-1, MMP-2, and MMP-9, occupy a special place among the markers of extracellular matrix degradation. These enzymes are zinc-dependent endopeptidases capable of cleaving structural matrix proteins, including collagen types I, III, and IV, laminin, and fibronectin [30, 31]. MMP-1 is a key enzyme in the degradation of fibrillar collagen, while MMP-2 and MMP-9 (gelatinases) are capable of destroying denatured forms of collagen and the basement membrane [32, 33]. Increased expression of MMP-9 has been demonstrated in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy, and its level directly correlated with the progression of fibrosis, deterioration of systolic function, and the risk of cardiovascular events [34]. MMP-2, in turn, plays an important role in the processes of early cardiac remodeling after myocardial infarction, when active destruction of the intercellular

фіброзу, погіршенням систолічної функції та ризиком серцево-судинних подій [34]. MMP-2, у свою чергу, відіграє важливу роль у процесах раннього ремоделювання серця після інфаркту міокарда, коли активне руйнування міжклітинного матриксу сприяє дилатації порожнини серця та формуванню аневризми [35].

Регуляція активності MMP здійснюється їх природними антагоністами – тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMPs), основними серед яких є TIMP-1 та TIMP-2 [30]. У нормальних умовах баланс між MMP та TIMP забезпечує адекватне оновлення позаклітинного матриксу, однак при патології, особливо при хронічних серцево-судинних захворюваннях, спостерігається або надмірна активація MMP (що веде до надлишкової деградації ПКМ і дилатації камер серця), або відносно підвищення рівнів TIMP (що сприяє фіброзу через блокування деградації колагену) [31, 36]. Саме співвідношення MMP/TIMP розглядається як один із провідних індикаторів патологічного ремоделювання міокарда, а його зсув у бік інгібіторів є характерною ознакою прогресуючого фіброзу. Важливо, що рівні цих маркерів мають не лише діагностичне, а й вагомe прогностичне значення. Так, у деяких дослідженнях показано, що підвищення ICTP, CITP та MMP-9 асоціюється з вищим ризиком повторних госпіталізацій, прогресуванням серцевої недостатності та смертності [32, 34, 37]. У пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією рівень CITP корелював зі ступенем дилатації лівого шлуночка та прогнозом виживання [25]. Натомість підвищення TIMP-1 часто відображає компенсаторну відповідь на активність MMP, але водночас є маркером агресивного фіброзу та погіршення прогнозу [38].

На сьогодні ці біомаркери активно досліджуються у контексті їх використання як частини мультипанельної діагностики разом із класичними серцевими маркерами (NT-proBNP, тропоніни) та сучасними методами візуалізації. Такий інтегрований підхід дозволяє не лише раннє виявлення фібротичних змін, але й оцінку ефективності терапії, наприклад, використання антагоністів альдостерону чи нових груп антифібротичних препаратів (сакубітріл/валсартан, фінеренон, пірфенідон тощо) [1, 39]. Таким чином, ICTP, CITP, MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1 і TIMP-2 є важливими індикаторами патогенетичних механізмів фіброзу міокарда та ключовими прогностичними маркерами, здатними, імовірно, покращити стратифікацію ризику та індивідуалізацію лікування у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Маркери деградації компонентів позаклітинного матриксу, зокрема MMP-2, MMP-9 та їхній основний інгібітор TIMP-1, відіграють ключову роль у регуляції гомеостазу колагену в міокарді й належать насамперед до показників активності фіброзоутворення, а не до маркерів уже сформованого фіброзу. Їхні функції інтегрують комплексні процеси протеолітичного розщеплення колагену, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу, регуляції фібробластів та реакцій на запально-ішемічні стимули, унаслідок чого рівні MMP і TIMP відображають динаміку тканинної перебудови значно більше, ніж статичний обсяг колагенових відкладень [30]. Це підтверджується тим, що тканинна (міокардіальна) експресія

matrix contributes to the dilation of the heart chambers and the formation of aneurysms [35].

The activity of MMPs is regulated by their natural antagonists, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), the main ones being TIMP-1 and TIMP-2 [30]. Under normal conditions, the balance between MMPs and TIMPs ensures adequate renewal of the extracellular matrix [31]. However, in pathology, especially in chronic cardiovascular diseases, either excessive MMP activation (leading to excessive degradation of ECM and dilation of the heart chambers) or a relative increase in TIMP levels (promoting fibrosis by blocking collagen degradation) is observed [31, 36]. The MMP/TIMP ratio is considered one of the leading indicators of pathological myocardial remodeling, and its shift toward inhibitors is a characteristic sign of progressive fibrosis. Importantly, the levels of these markers have not only diagnostic but also significant prognostic value. Thus, a number of studies have shown that elevated ICTP, CITP, and MMP-9 are associated with a higher risk of rehospitalization, progression of heart failure, and mortality [32, 34, 37]. In patients with dilated cardiomyopathy, CITP levels correlated with the degree of left ventricular dilatation and survival prognosis [25]. In contrast, elevated TIMP-1 often reflects a compensatory response of the to MMP activity, but at the same time is a marker of aggressive fibrosis and a worsening prognosis [38].

These biomarkers are currently being actively researched in the context of their use as part of multipanel diagnostics together with classic cardiac markers (NT-proBNP, troponins) and modern imaging methods. This integrated approach allows not only early detection of fibrotic changes, but also assessment of the effectiveness of therapy, for example, the use of aldosterone antagonists or new groups of antifibrotic drugs (sacubitril/valsartan, finerenone, pirfenidone, etc.) [1, 39]. Thus, ICTP, CITP, MMP-1, MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 are important indicators of the pathogenetic mechanisms of myocardial fibrosis and key prognostic markers that are likely to improve risk stratification and individualization of treatment in patients with cardiovascular diseases.

Markers of extracellular matrix degradation, in particular MMP-2, MMP-9 and their main inhibitor TIMP-1, play a key role in regulating collagen homeostasis in the myocardium and are primarily indicators of fibrosis activity rather than markers of established fibrosis. Their functions integrate complex processes of proteolytic collagen degradation, extracellular matrix remodelling, fibroblast regulation and responses to inflammatory and ischaemic stimuli, as a result of which MMP and TIMP levels reflect the dynamics of tissue remodelling much more than the static volume of collagen deposits [30]. This is confirmed by the fact that tissue (myocardial) expression of MMP-2/9 and TIMP-1 mostly shows a reliable correlation with the volume fraction of collagen in heart muscle biopsies, since the local activity of these enzymes is directly involved in the processes of formation and remodelling of the interstitial matrix. In contrast, serum concentrations of MMP-2/9 and TIMP-1 do not provide a stable reproducible relationship with histologically confirmed fibrosis, as they reflect not only cardiac but also systemic remodelling processes,

MMP-2/9 та TIMP-1 здебільшого демонструє достовірну кореляцію з об'ємною часткою колагену у біоптатах серцевого м'яза, оскільки локальна активність цих ферментів безпосередньо бере участь у процесах формування та ремоделювання інтерстиціального матриксу. Натомість сироваткові концентрації MMP-2/9 і TIMP-1 не забезпечують стабільного відтвореного зв'язку з гістологічно підтвердженим фіброзом, оскільки відображають не лише кардіальні, але й системні процеси ремоделювання, включно із запальними, судинними та мультиорганными реакціями [34]. Така неспецифічність, а також висока міжіндивідуальна та міжпатологічна варіабельність цих маркерів зумовлюють їхню обмежену діагностичну придатність як сурогатних показників кількісного фіброзу. Таким чином, MMP-2/9 і TIMP-1 доцільно розглядати як маркери активності матриксного ремоделювання, котрі можуть опосередковано відображати тенденції до прогресування фіброзу, проте не є специфічними індикаторами його наявності чи об'єму у рутинній клінічній практиці. У цьому контексті їхній зв'язок із морфологічною кількістю фіброзу значно очевидніший на рівні тканинної експресії, ніж на рівні циркулюючих концентрацій, що обмежує можливість використання MMP/TIMP як надійних біомаркерів гістологічно підтвердженого фіброзу міокарда.

У основі фіброзу міокарда, окрім згаданих вище механізмів, лежить складна взаємодія клітинних та молекулярних маркерів, серед яких ключову роль відіграють нейрогуморальні та регуляторні фактори. До таких найважливіших відомих медіаторів фіброзоутворення відносять TGF- β , ангіотензин II, ендотелін-1 та галектин-3, які формують інтегровану сигнальну мережу, що активує фібробласти та стимулює надмірне накопичення позаклітинного матриксу.

Фіброз міокарда формується внаслідок хронічної активації фібробластів і надмірного відкладення позаклітинного матриксу, що зумовлює ригідність серцевого м'яза і прогресування серцевої недостатності. Центральним патогенетичним фактором цього процесу є трансформувальний фактор росту β (TGF- β), який запускає каскад сигнальних шляхів. Зв'язування TGF- β з рецептором типу II призводить до активації рецептора типу I, що у свою чергу фосфорилує Smad2/3-залежні білки [40]. У комплексі з Smad4 вони транспортуються в ядро і стимулюють транскрипцію генів, відповідальних за проліферацію фібробластів, їхню диференціацію у міофібробласти та синтез колагену I та III типів [41]. Окрім Smad-залежних шляхів, TGF- β активує і не-Smad механізми, зокрема MAPK, PI3K/AKT та NF- κ B, які підсилюють запалення, оксидативний стрес і стійку активацію фібробластів [40, 42]. Встановлено, що некодуючі РНК (мікроРНК та lncRNA) беруть активну участь в регуляції цих процесів, інгібуючи або навпаки підсилюючи фіброзні зміни [43]. Таким чином, TGF- β формує інтегровану сигнальну мережу, що включає як трансдукцію сигналу в ядрі, так і зміни в міжклітинних взаємодіях.

Ангіотензин II (Ang II) є одним із ключових регуляторів ремоделювання міокарда та стимулює розвиток фіброзу шляхом активації AT₁-рецепторів на кардіоміоцитах [44]. На сьогодні встановлено, що Ang II індукуює проліферацію фібробластів, їх диференціацію

including inflammatory, vascular and multi-organ reactions [34]. This non-specificity, as well as the high interindividual and interpathological variability of these markers, limits their diagnostic usefulness as surrogate markers of quantitative fibrosis. Thus, MMP-2/9 and TIMP-1 should be considered as markers of matrix remodelling activity, which may indirectly reflect trends in fibrosis progression, but are not specific indicators of its presence or extent in routine clinical practice. In this context, their relationship with the morphological amount of fibrosis is much more evident at the level of tissue expression than at the level of circulating concentrations, which limits the possibility of using MMP/TIMP as reliable biomarkers of histologically confirmed myocardial fibrosis.

In addition to the mechanisms mentioned above, myocardial fibrosis is based on the complex interaction of cellular and molecular markers, among which neurohumoral and regulatory factors play a key role. The most important known mediators of fibrosis include TGF- β , angiotensin II, endothelin-1, and galectin-3, which form an integrated signaling network that activates fibroblasts and stimulates excessive accumulation of extracellular matrix.

Myocardial fibrosis develops as a result of chronic activation of fibroblasts and excessive deposition of extracellular matrix, which leads to cardiac muscle rigidity and progression of heart failure. The central pathogenetic factor in this process is transforming growth factor β (TGF- β), which triggers a cascade of signaling pathways. Binding of TGF- β to the type II receptor leads to activation of the type I receptor, which in turn phosphorylates Smad2/3-dependent proteins [40]. In complex with Smad4, they are transported to the nucleus and stimulate the transcription of genes responsible for fibroblast proliferation, their differentiation into myofibroblasts, and the synthesis of collagen types I and III [41]. In addition to Smad-dependent pathways, TGF- β activates non-Smad mechanisms, including MAPK, PI3K/AKT, and NF- κ B, which enhance inflammation, oxidative stress, and sustained activation of fibroblasts [40, 42]. It has been established that non-coding RNAs (microRNAs and lncRNAs) are actively involved in the regulation of these processes, inhibiting or, conversely, enhancing fibrotic changes [43]. Thus, TGF- β forms an integrated signaling network that includes both signal transduction in the nucleus and changes in intercellular interactions.

Angiotensin II (Ang II) is one of the key regulators of myocardial remodeling and stimulates the development of fibrosis by activating AT₁ receptors on cardiomyocytes [44]. To date, it has been established that Ang II induces fibroblast proliferation, their differentiation into myofibroblasts, and enhanced synthesis of collagen types I and III. At the same time, Ang II activates the PI3K/AKT and ERK signaling cascades, which trigger endothelial-mesenchymal transition (EndMT), making endothelial cells an additional source of fibroblast formation. IGF1R deficiency reduces Ang II-dependent AKT/ERK activation and is accompanied by a decrease in fibrosis [45]. It has been shown that under conditions of cGKI (serine/threonine protein kinase) deficiency in periosteum-positive cells,

у міофібробласти та посилений синтез колагену I і III типів. Одночасно Ang II активує сигнальні каскади PI3K/АКТ та ERK, які запускають ендотеліально-мезенхімальний перехід (EndMT), що робить ендотеліальні клітини додатковим джерелом утворення фіброblastів. Дефіцит IGF1R зменшує Ang II-залежну активацію АКТ/ERK та супроводжується зменшенням фіброзоутворення [45]. Доведено, що за умов дефіциту cGKI (серин/треонінова протеїнкіназа) в періостин-позитивних клітинах Ang II викликає більш виражене накопичення колагену і погіршення скоротливої функції серця [44]. Важливо, що активація цих шляхів супроводжується підвищенням утворення активних форм кисню, які стимулюють оксидативний стрес та підтримують хронічне запалення в міокарді. Це створює «вадне» коло: запалення та оксидативний стрес ще більше підсилюють активацію фіброblastів і фіброзне ремоделювання. Клінічні дослідження переконливо свідчать, що блокування Ang II за допомогою інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину істотно знижує швидкість прогресування фіброзу та серцевої недостатності [46]. Таким чином, ангіотензин II визначає основні механізми розвитку фіброзу міокарда, а його фармакологічна корекція становить ефективний напрямок профілактики ремоделювання серця та прогресування дисфункції міокарда.

Ендотелін-1 (ET-1) є потужним відомим вазоконстрикторним та профібротичним пептидом, що синтезується ендотеліальними клітинами і бере активну участь у розвитку ремоделювання міокарда. Сучасні дослідження виявили підвищену концентрацію ET-1 у крові пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, ішемічною хворобою серця та після інфаркту міокарда, де ET-1 корелює з вираженістю інтерстиціального фіброзу [47, 48, 49]. На молекулярному рівні він стимулює проліферацію фіброblastів, індукує їх трансформацію у міофібробласти та підсилює синтез колагену I і III типу, що веде до накопичення міжклітинного матриксу й жорсткості міокарда [50]. У клінічних дослідженнях підвищені рівні ET-1 у плазмі асоціювалися з низькою фракцією викиду, підвищенням NT-proBNP та несприятливим прогнозом у хворих на серцеву недостатність [51, 52, 53]. Доведено також, що ET-1 бере участь у процесі ендотеліально-мезенхімального переходу, який відіграє ключову роль у формуванні постінфарктного фіброзу [54]. Хоча блокатори рецепторів ендотеліну (бозентан, амбризентан) показали здатність зменшувати експресію фібротичних маркерів в експериментальних моделях, їхня ефективність у клінічних випробуваннях поки що залишається обмеженою [50]. Таким чином, ET-1 розглядається одночасно як діагностичний і прогностичний біомаркер фіброзу міокарда, а також як перспективна терапевтична мішень, що потребує подальших досліджень.

Галектин-3 (Gal-3) є β -галактозидзв'язуючим лектином, що належить до сімейства галектинів і виконує ключову роль у патогенезі ремоделювання та фіброзу міокарда [55]. Його основним джерелом є активовані макрофаги, які у відповідь на ушкодження серцевого м'яза синтезують Gal-3 у підвищених кількостях, забезпечуючи підтримання хронічного запалення [56]. На клітинному рівні Gal-3 стимулює

Ang II causes more pronounced collagen accumulation and deterioration of cardiac contractile function [44]. Importantly, activation of these pathways is accompanied by increased formation of reactive oxygen species, which stimulate oxidative stress and maintain chronic inflammation in the myocardium. This creates a vicious circle: inflammation and oxidative stress further enhance fibroblast activation and fibrotic remodeling. Clinical studies have convincingly shown that blocking Ang II with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers significantly reduces the rate of progression of fibrosis and heart failure [46]. Thus, angiotensin II determines the main mechanisms of myocardial fibrosis development, and its pharmacological correction is an effective direction for the prevention of cardiac remodeling and the progression of myocardial dysfunction.

Endothelin-1 (ET-1) is a potent vasoconstrictor and profibrotic peptide synthesized by endothelial cells and actively involved in the development of myocardial remodeling. A number of recent studies have found elevated blood concentrations of ET-1 in patients with chronic heart failure, ischemic heart disease, and after myocardial infarction, where ET-1 correlates with the severity of interstitial fibrosis. At the molecular level, it stimulates fibroblast proliferation, induces their transformation into myofibroblasts, and enhances the synthesis of type I and III collagen, leading to the accumulation of intercellular matrix and myocardial stiffness [47, 48, 49]. In clinical studies, elevated plasma ET-1 levels have been associated with low ejection fraction, elevated NT-proBNP, and poor prognosis in patients with heart failure. It has also been shown that ET-1 is involved in the endothelium-mesenchymal transition, which plays a key role in the formation of post-infarction fibrosis [51, 52, 53]. Although endothelin receptor blockers (bosentan, ambrisentan) have been shown to reduce the expression of fibrotic markers in experimental models, their effectiveness in clinical trials remains limited [50]. Thus, ET-1 is considered both a diagnostic and prognostic biomarker of myocardial fibrosis, as well as a promising therapeutic target that requires further research.

Galectin-3 (Gal-3) is a β -galactoside-binding lectin belonging to the galectin family and plays a key role in the pathogenesis of myocardial remodeling and fibrosis [55]. Its main source is activated macrophages, which synthesize Gal-3 in increased amounts in response to damage to the heart muscle, ensuring the maintenance of chronic inflammation [56]. At the cellular level, Gal-3 stimulates fibroblast proliferation, induces their transformation into myofibroblasts, and enhances the synthesis of type I and III collagen, leading to the accumulation of intercellular matrix and a decrease in myocardial elasticity [55, 57]. This process is closely associated with the activation of TGF- β /Smad signaling cascades, which are considered central to the development of fibrotic changes [58]. Clinical studies have shown that elevated plasma Gal-3 levels are associated with the presence of interstitial fibrosis according to biopsy and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging [59]. Additionally, it has been established that high Gal-3 levels correlate with reduced left ventricular systolic function, diastolic dysfunction, and the severity of clinical manifestations of heart failure [60].

проліферацію фібробластів, індукує їх трансформацію у міофібробласти та посилює синтез колагену I та III типу, що призводить до накопичення міжклітинного матриксу та зниження еластичності міокарда [55, 57]. Цей процес тісно пов'язаний з активацією сигнальних каскадів TGF- β /Smad, які вважаються центральними в розвитку фібротичних змін [58]. У клінічних дослідженнях виявлено, що підвищені рівні Gal-3 у плазмі асоціюються з наявністю інтерстиціального фіброзу за даними біопсії та магнітно-резонансної томографії з контрастуванням гадолінієм [59]. Додатково встановлено, що високий рівень Gal-3 корелює зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка, діастолічною дисфункцією та вираженістю клінічних проявів серцевої недостатності [60].

Прогностичне значення Gal-3 підтверджується численними спостереженнями: його підвищення пов'язане з більшою частотою госпіталізацій з приводу декомпенсації серцевої недостатності та зростанням ризику серцево-судинної смертності [61]. Важливо, що Gal-3 відображає хронічні процеси ремоделювання, на відміну від гострих біомаркерів ураження міокарда, і може застосовуватися для довгострокового прогнозування серцево-судинного ризику [60]. Особливу увагу привертає роль Gal-3 у прогнозуванні перебігу серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду, де фібротичні зміни міокарда є ключовим механізмом розвитку діастолічної дисфункції [62]. У доклінічних моделях застосування інгібіторів Gal-3 призводило до зниження вираженості фіброзу та покращення скоротливої функції, що відкриває перспективи створення нових терапевтичних підходів [63]. Разом з тим дані клінічних випробувань фармакологічних інгібіторів галектину-3 на сьогодні обмежені і доказова база залишається недостатньою для широкого впровадження їх у рутинну лікарську практику. Галектин-3 у сучасній літературі розглядається як інтегральний маркер, що відображає взаємозв'язок між запаленням, ремоделюванням та фіброзом міокарда [60]. Таким чином, Gal-3 є важливим інструментом у сучасній кардіології як для оцінки тяжкості структурних змін серця, так і для прогнозування клінічного перебігу серцево-судинних захворювань.

TGF- β , ангіотензин II та ендотелін-1 розглядаються як ключові регулятори фіброгенезу, оскільки вони запускають і підтримують активацію міофібробластів, стимулюють транскрипцію генів колагену та інших компонентів позаклітинного матриксу й посилюють аутокринно-паракринні петлі, що сприяють прогресуванню тканинної ригідності. Проте, незважаючи на їхню фундаментальну роль у ініціюванні фібротичних каскадів, ці молекули не є маркерами наявного, статично сформованого інтерстиціального фіброзу. Їхні циркулюючі концентрації відображають радше інтенсивність поточної сигнальної активності фіброзоутворення, ніж обсяг колагенових відкладень, що вже накопичилися в міокарді [41, 46, 50]. Це пояснюється тим, що рівні TGF- β , ангіотензину II та ендотеліну-1 значною мірою модулюються системними факторами, зокрема, станом ендотеліальної функції, нейрогуморальною активацією, запальними реакціями, артеріальною гіпертензією та ураженням інших органів-мішеней. Унаслідок цього

The prognostic significance of Gal-3 is confirmed by numerous observations: its elevation is associated with a higher frequency of hospitalizations for decompensated heart failure and an increased risk of cardiovascular mortality [61]. Importantly, Gal-3 reflects chronic remodeling processes, unlike acute biomarkers of myocardial damage, and can be used for long-term prediction of cardiovascular risk [60]. Of particular interest is the role of Gal-3 in predicting the course of heart failure with preserved ejection fraction, where fibrotic changes in the myocardium are a key mechanism in the development of diastolic dysfunction [62]. In preclinical models, the use of Gal-3 inhibitors led to a reduction in the severity of fibrosis and an improvement in contractile function, which opens up prospects for the creation of new therapeutic approaches [63]. However, data from clinical trials of pharmacological galectin-3 inhibitors are currently limited, and the evidence base remains insufficient for their widespread introduction into routine medical practice. Galectin-3 is considered in the current literature as an integral marker reflecting the relationship between inflammation, remodeling, and myocardial fibrosis [60]. Thus, Gal-3 is an important tool in modern cardiology for assessing the severity of structural changes in the heart and for predicting the clinical course of cardiovascular diseases.

TGF- β , angiotensin II, and endothelin-1 are considered key regulators of fibrogenesis, as they initiate and maintain myofibroblast activation, stimulate the transcription of collagen and other extracellular matrix components, and enhance autocrine-paracrine loops that promote tissue rigidity. However, despite their fundamental role in initiating fibrotic cascades, these molecules are not markers of existing, statically formed interstitial fibrosis. Their circulating concentrations reflect the intensity of current fibrotic signalling activity rather than the amount of collagen deposits already accumulated in the myocardium [41, 46, 50]. This is because the levels of TGF- β , angiotensin II, and endothelin-1 are largely modulated by systemic factors, including endothelial function, neurohumoral activation, inflammatory responses, arterial hypertension, and damage to other target organs. As a result, their specificity for myocardial fibrosis is limited, and data on direct correlations with morphometrically determined collagen volume fraction in heart biopsies remain scarce or absent. In clinical studies, galectin-3 shows a moderate and reproducible association with signs of severe fibrosis, but most often based on non-invasive indicators, and the relationship with the morphometrically determined volumetric fraction of collagen in biopsies is less consistent [60]. At the same time, even for this marker, its significance as an indicator of fibrogenesis activity remains paramount, rather than as an accurate indicator of the volume of already formed fibrosis, since this biomarker also responds to systemic inflammation, kidney damage, and other comorbid conditions that can affect its level regardless of the degree of myocardial collagen remodelling. Thus, all four of these neurohumoral markers should be considered primarily as indicators of fibrotic activity rather than direct surrogates for the assessment of histologically confirmed quantitative fibrosis.

їхня специфічність щодо міокардіального фіброзу є обмеженою, а дані про прямі кореляції з морфометрично визначеною об'ємною часткою колагену у біоптатах серця залишаються поодинокими або відсутніми. Галектин-3 у клінічних дослідженнях демонструє помірну й відтворювану асоціацію з ознаками вираженого фіброзу, проте найчастіше саме за неінвазивними показниками, а зв'язок з морфометрично визначеною об'ємною часткою колагену у біоптатах є менш стійким [60]. Водночас навіть для цього маркера провідним залишається його значення як показника активності фіброгенезу, а не як точного індикатора обсягу вже сформованого фіброзу, оскільки цей біомаркер так само реагує на системне запалення, ураження нирок та інші коморбідні стани, що можуть впливати на його рівень незалежно від ступеня колагенового ремоделювання міокарда. Таким чином, усі чотири зазначені нейрогуморальні маркери слід розглядати переважно як індикатори фібротичної активності, а не як прямі сурогати для оцінки кількісного фіброзу, підтвердженого гістологічно.

Запальні та імунні маркери відіграють одну із провідних ролей у патогенезі фіброзу серцевого м'яза, оскільки саме вони запускають ключові сигнальні шляхи, що визначають розвиток і прогресування ремоделювання міокарда [1, 64]. Їх активація ініціює складний каскад імунних реакцій, які сприяють проліферації клітин запалення, інфільтрації ушкодженого серцевого м'яза та підтриманню локального прозапального середовища [9].

Інтерлейкін-6 (IL-6), фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерлейкін-1 β (IL-1 β) в сучасній літературі розглядаються як ключові медіатори запальної відповіді, які відіграють одну з провідних ролей у розвитку та прогресуванні фіброзу міокарда. Так, IL-6 є одним із найважливіших відомих прозапальних цитокінів, який активно залучений у процеси фіброзоутворення та ремоделювання серцевого м'яза. Його синтез індукується макрофагами, Т-лімфоцитами, клітинами ендотелію, а також кардіоміоцитами у стані стресу чи гіпоксії [65]. На молекулярному рівні IL-6 реалізує свої ефекти через активацію рецептора IL-6R та gp130, що запускає JAK/STAT3 сигнальний каскад [66]. Це призводить до активації та проліферації кардіальних фібробластів, їх трансформації у міофібробласти та посиленої експресії генів колагену I і III типу, які є основними структурними білками міжклітинного матриксу [67].

Важливим аспектом фіброзоутворення є вплив IL-6 на дисбаланс між металопротеїназами (MMP), які розщеплюють колаген, та їх тканинними інгібіторами (TIMP). Підвищена концентрація IL-6 змінює цей баланс у бік переваги інгібіторів, що обмежує деградацію матриксу і сприяє його патологічному накопиченню [68]. Таким чином, IL-6 створює умови для прогресуючої жорсткості міокарда, зниження його еластичності та розвитку діастолічної дисфункції. Додатково IL-6 посилює взаємодію з TGF- β /Smad-сигнальним шляхом, який вважається «центральною вузлом» у формуванні фіброзу [69]. Взаємодія цих сигнальних каскадів посилює профібротичні властивості тканини та сприяє швидшому переходу від запального етапу до стадії стійкого фіброзного

Inflammatory and immune markers play one of the leading roles in the pathogenesis of cardiac muscle fibrosis, as they trigger key signaling pathways that determine the development and progression of myocardial remodeling [1, 64]. Their activation initiates a complex cascade of immune responses that promote the proliferation of inflammatory cells, infiltration of damaged heart muscle, and maintenance of a local pro-inflammatory environment [9].

Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-1 β (IL-1 β) are considered in the current literature to be key mediators of the inflammatory response, playing one of the leading roles in the development and progression of myocardial fibrosis. IL-6 is one of the most important known pro-inflammatory cytokines, actively involved in the processes of fibrosis and remodeling of the heart muscle. Its synthesis is induced by macrophages, T-lymphocytes, endothelial cells, and cardiomyocytes under stress or hypoxia [65]. At the molecular level, IL-6 exerts its effects through activation of the IL-6R and gp130 receptors, which trigger the JAK/STAT3 signaling cascade [66]. This leads to the activation and proliferation of cardiac fibroblasts, their transformation into myofibroblasts, and increased expression of type I and III collagen genes, which are the main structural proteins of the extracellular matrix [67].

An important aspect of fibrosis formation is the effect of IL-6 on the imbalance between metalloproteinases (MMPs), which break down collagen, and their tissue inhibitors (TIMPs). Elevated IL-6 concentrations shift this balance toward inhibitors, limiting matrix degradation and promoting its pathological accumulation [68]. Thus, IL-6 creates conditions for progressive myocardial stiffness, reduced elasticity, and the development of diastolic dysfunction. Additionally, IL-6 enhances interaction with the TGF- β /Smad signaling pathway, which is considered the «central hub» in the formation of fibrosis [69]. The interaction of these signaling cascades enhances the profibrotic properties of the tissue and promotes a faster transition from the inflammatory stage to the stage of persistent fibrotic remodeling. Clinically elevated plasma IL-6 levels correlate with the severity of heart failure, in particular with a decrease in left ventricular ejection fraction and the progression of diastolic dysfunction [70, 71]. In patients with heart failure with preserved ejection fraction, IL-6 concentrations often reflect the degree of systemic inflammation and the intensity of fibrosis, making it an important prognostic biomarker [72]. In addition, elevated IL-6 is associated with a higher risk of hospitalizations, cardiovascular mortality, and an overall unfavorable course of the disease [73].

IL-6 is currently considered one of the promising therapeutic targets in the management of patients with cardiovascular disease. The use of IL-6 receptor inhibitors, which are already used in other fields of medicine (rheumatology, hematology, etc.), has been shown in experimental studies to reduce inflammatory activity and potentially modulate profibrotic processes in the myocardium [74, 75]. At the same time, the final assessment of their effectiveness in heart failure and

ремоделювання. Клінічно підвищені рівні IL-6 у плазмі крові корелюють із ступенем тяжкості серцевої недостатності, зокрема зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка та прогресуванням діастолічної дисфункції [70, 71]. У пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду концентрації IL-6 часто відображають ступінь системного запалення та інтенсивність фіброзоутворення, що робить його важливим біомаркером прогнозу [72]. Крім того, підвищений IL-6 асоціюється з вищим ризиком госпіталізацій, серцево-судинної смертності та загалом несприятливим перебігом захворювання [73].

IL-6 на сьогодні розглядають як одну з перспективних терапевтичних мішеней у веденні хворих на серцево-судинну патологію. Застосування інгібіторів рецепторів IL-6, що вже використовуються в інших галузях медицини (ревматологія, гематологія тощо), в експериментальних дослідженнях показало здатність знижувати запальну активність та потенційно модулювати профібротичні процеси в міокарді [74, 75]. Водночас остаточна оцінка їхньої ефективності при серцевій недостатності та фіброзі міокарда потребує подальшого вивчення та підтвердження у масштабних рандомізованих клінічних дослідженнях.

Фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) є ще одним важливим цитокіном, що забезпечує тісний зв'язок між запальною відповіддю та процесами структурної перебудови серцевого м'яза. У нормі він забезпечує протимікробний захист, володіє низкою протипухлинних ефектів, бере участь в апоптозі інфікованих клітин, проте при патологічних станах його надмірна продукція відіграє провідну роль у розвитку та прогресуванні фіброзу міокарда [9, 67, 76, 77, 78]. Основними джерелами TNF- α є активовані макрофаги, нейтрофіли, Т-лімфоцити, а також кардіоміоцити, які у стані ішемії або механічного стресу починають продукувати цей цитокін [79]. Підвищена експресія TNF- α запускає активацію NF- κ B-залежних сигнальних каскадів, що стимулюють вивільнення інших прозапальних медіаторів, таких як IL-1 β та IL-6, а також хемокінів і молекул адгезії, що забезпечує проліферацію клітин запалення у міокарді [80]. Таким чином формується стійке прозапальне мікросередовище, яке створює умови для ремоделювання тканини серцевого м'яза.

TNF- α чинить безпосередній вплив на фіброblastи міокарда, стимулюючи їх проліферацію, диференціацію у міофіброblastи та активацію синтезу колагену I та III типу [81]. Окрім того, TNF- α підсилює секрецію таких потужних профібротичних факторів, як TGF- β та ендотелін-1, які додатково підтримують профібротичний фенотип тканини і сприяють патологічному накопиченню міжклітинного матриксу [82]. Важливим механізмом фіброзоутворення також є здатність TNF- α змінювати баланс між металопротеїназами та їх тканинними інгібіторами: спочатку це призводить до деградації існуючих структур матриксу, але надалі стимулює його надмірне відкладення і призводить до жорсткості тканини [1, 9]. Додатково TNF- α індукує апоптоз кардіоміоцитів і посилює утворення активних форм кисню, що не лише зменшує кількість функціональних клітин, а й створює умови для їх компенсаторної гіпертрофії та посиленої активності фіброblastів [83].

myocardial fibrosis requires further study and confirmation in large-scale randomized clinical trials.

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is another important cytokine that provides a close link between the inflammatory response and the processes of structural remodeling of the heart muscle. Normally, it provides antimicrobial protection, has a number of antitumor effects, and participates in the apoptosis of infected cells, but in pathological conditions, its excessive production plays a leading role in the development and progression of myocardial fibrosis [9, 67, 76, 77, 78]. The main sources of TNF- α are activated macrophages, neutrophils, T-lymphocytes, as well as cardiomyocytes, which begin to produce this cytokine in a state of ischemia or mechanical stress [79]. Increased expression of TNF- α triggers the activation of NF- κ B-dependent signaling cascades that stimulate the release of other proinflammatory mediators, such as IL-1 β and IL-6, as well as chemokines and adhesion molecules, which ensures the proliferation of inflammatory cells in the myocardium [80]. This creates a persistent proinflammatory microenvironment that sets the stage for cardiac muscle tissue remodeling.

TNF- α has a direct effect on myocardial fibroblasts, stimulating their proliferation, differentiation into myofibroblasts, and activation of type I and III collagen synthesis [81]. In addition, TNF- α enhances the secretion of potent profibrotic factors such as TGF- β and endothelin-1, which further support the profibrotic phenotype of the tissue and promote pathological accumulation of the intercellular matrix [82]. An important mechanism of fibrosis formation is also the ability of TNF- α to alter the balance between metalloproteinases and their tissue inhibitors: initially, this leads to the degradation of existing matrix structures, but subsequently stimulates its excessive deposition and leads to tissue stiffness [1, 9]. In addition, TNF- α induces cardiomyocyte apoptosis and enhances the formation of reactive oxygen species, which not only reduces the number of functional cells, but also creates conditions for their compensatory hypertrophy and increased fibroblast activity [83].

Clinically elevated levels of TNF- α in blood plasma are found in patients with heart failure and correlate with the severity of the disease, in particular with a decrease in ejection fraction and progression of diastolic dysfunction [84]. High concentrations of TNF- α are also associated with an increased risk of hospitalizations for the underlying disease and the risk of cardiovascular mortality, making it not only a pathogenetic factor in fibrosis formation, but also an important prognostic marker of disease progression [72]. From a therapeutic point of view, attempts to use anti-TNF agents such as etanercept or infliximab in patients with heart failure did not produce the expected effect: in a number of studies, they did not reduce the frequency of complications and were even associated with a worsening prognosis [85, 86]. This highlights the complexity of the role of TNF- α , which can act as both a pathogenetic inducer of fibrosis and a component of the body's adaptive repair mechanisms.

M1/M2 macrophage markers play a key role in the pathogenesis of fibrosis, determining the balance between the damaging effects of inflammation and reparative

Клінічно підвищені рівні TNF- α у плазмі крові виявляють у пацієнтів із серцевою недостатністю, і вони корелюють із тяжкістю перебігу захворювання, зокрема зі зниженням фракції викиду та прогресуванням діастолічної дисфункції [84]. Високі концентрації TNF- α асоціюються також із підвищеним ризиком госпіталізацій з приводу основного захворювання та ризиком серцево-судинної смертності, що робить його не лише патогенетичним чинником фіброзоутворення, але й важливим прогностичним маркером перебігу хвороби [72]. У терапевтичному аспекті спроби застосування анти-TNF агентів, таких як етанерцепт чи інфліксимаб, у пацієнтів із серцевою недостатністю не дали очікуваного ефекту: у низці досліджень вони не зменшили частоту ускладнень і навіть асоціювалися з погіршенням прогнозу [85, 86]. Це підкреслює складність ролі TNF- α , який може виступати як патогенетичним індуктором фіброзу, так і компонентом адаптивних репаративних механізмів організму.

Макрофагальні маркери M1/M2 відіграють одну з ключових ролей у патогенезі фіброзоутворення, визначаючи баланс між пошкоджувальним впливом запалення та репаративними процесами в міокарді. M1-макрофаги, що формуються під дією прозапальних стимулів, продукують цитокіни, які активують фібробласти, стимулюють їхню проліферацію та диференціацію у міофібробласти, а також посилюють експресію колагену, що закладає основу для розвитку інтерстиціального фіброзу [87, 88]. Водночас M2-макрофаги асоціюються із репаративною фазою, виділяючи протизапальні й профібротичні фактори, такі як IL-10 та TGF- β , що сприяють загоєнню ушкодженого міокарда, але водночас підтримують надмірне відкладення міжклітинного матриксу та формування рубця [9, 87].

Клінічні та експериментальні дослідження підтверджують, що зміна поляризації макрофагів безпосередньо впливає на ступінь вираженості фіброзу. Зокрема, застосування пропіонату або бутирату в моделях інфаркту міокарда зменшувало тяжкість фіброзних змін, інгібуючи M1- та стимулюючи M2-поляризацію [89, 90]. Встановлено також, що M2-макрофаги в умовах гіпоксії експресують VSIG4, який активує сигнальні шляхи TGF- β 1/IL-10, індукуючи трансформацію фібробластів у міофібробласти та сприяючи утворенню рубця [91]. Разом з тим, результати сучасних досліджень свідчать, що макрофаги не завжди зазнають прямої диференціації у міофібробласти, а їхній внесок у фіброз полягає передусім у секреції фіброгенних медіаторів та матриксних білків, що стимулюють активність резидентних фібробластів [92]. Таким чином, M1-макрофаги сприяють прогресуванню запалення та активації фіброзоутворення, тоді як M2-макрофаги підтримують процеси репарації, які в умовах хронічної активації трансформуються у стійкий фіброз. Це робить модуляцію поляризації макрофагів імовірним перспективним терапевтичним напрямом у профілактиці та лікуванні міокардіального фіброзу [13].

IL-6, TNF- α , IL-1 β та маркери макрофагальної поляризації (M1/M2) є маркерами активності фіброзоутворення, що відображають запальне мікросередовище, яке запускає й підтримує профібротичні процеси. Вони не є маркерами наявності або обсягу

processes in the myocardium. M1 macrophages, formed under the influence of pro-inflammatory stimuli, produce cytokines that activate fibroblasts, stimulate their proliferation and differentiation into myofibroblasts, and enhance collagen expression, laying the foundation for the development of interstitial fibrosis [87, 88]. At the same time, M2 macrophages are associated with the reparative phase, secreting anti-inflammatory and profibrotic factors such as IL-10 and TGF- β , which promote healing of damaged myocardium, but at the same time support excessive deposition of intercellular matrix and scar formation [9, 87].

Clinical and experimental studies confirm that changes in macrophage polarization directly affect the severity of fibrosis. In particular, the use of propionate or butyrate in myocardial infarction models reduced the severity of fibrotic changes by inhibiting M1 and stimulating M2 polarization [89, 90]. It has also been established that M2 macrophages under hypoxic conditions express VSIG4, which activates TGF- β 1/IL-10 signaling pathways, inducing the transformation of fibroblasts into myofibroblasts and promoting scar formation [91]. However, recent studies show that macrophages do not always undergo direct differentiation into myofibroblasts, and their contribution to fibrosis consists primarily in the secretion of fibrogenic mediators and matrix proteins that stimulate the activity of resident fibroblasts [92]. Thus, M1 macrophages promote the progression of inflammation and activation of fibrosis, while M2 macrophages support repair processes, which, under conditions of chronic activation, transform into persistent fibrosis. This makes modulation of macrophage polarization a promising therapeutic direction in the prevention and treatment of myocardial fibrosis [13].

IL-6, TNF- α , IL-1 β , and macrophage polarisation markers (M1/M2) are markers of fibrosis activity that reflect the inflammatory microenvironment that triggers and sustains profibrotic processes. They are not markers of the presence or extent of established interstitial fibrosis, as their circulating levels are largely determined by systemic immune and metabolic influences. At present, there are no convincing clinical studies demonstrating a stable correlation between the levels of these markers in the blood and the collagen volume fraction in myocardial biopsies.

Molecular and epigenetic markers, in particular microRNAs and exosomes, are considered important regulators of myocardial remodeling and fibrosis processes. They influence the activation of cardiac fibroblasts, collagen synthesis, and the balance between damage and repair of heart tissue [93]. Different microRNAs can have both profibrotic and antifibrotic effects, and exosomes provide intercellular communication and transmission of these signals.

MicroRNAs are small non-coding RNA molecules, approximately 18–25 nucleotides in length, that perform a fundamental regulatory function in the cell by post-transcriptionally controlling gene expression. Their action is based on binding to complementary sequences of target mRNAs, leading either to the degradation of the latter or to the blocking of translation [94]. In the myocardium, microRNAs are involved in the regulation of vital processes: differentiation and proliferation of cardiac

сформованого інтерстиціального фіброзу, оскільки їхні циркулюючі рівні значною мірою визначаються системними імунними та метаболічними впливами. На даний момент відсутні переконливі клінічні дослідження, які б демонстрували стабільну кореляцію рівнів цих маркерів у крові з об'ємною часткою колагену у біоптатах міокарда, верифікованих гістологічно.

Молекулярні та епігенетичні маркери, зокрема мікроРНК та екзосоми, розглядаються як важливі регулятори процесів ремоделювання і фіброзу міокарда. Вони впливають на активацію кардіальних фіброblastів, синтез колагену та баланс між ушкодженням і репарацією тканини серця [93]. Різні мікроРНК можуть мати як профібротичний, так і антифібротичний ефекти, а екзосоми забезпечують міжклітинну комунікацію та перенесення цих сигналів.

МікроРНК є невеликими некодуючими молекулами РНК, довжиною близько 18–25 нуклеотидів, які виконують фундаментальну регуляторну функцію у клітині шляхом посттранскрипційного контролю експресії генів. Їхня дія ґрунтується на зв'язуванні з комплементарними послідовностями мРНК-мішеней, що призводить або до деградації останніх, або до блокування трансляції [94]. У міокарді мікроРНК беруть участь у регуляції життєво важливих процесів: диференціації та проліферації кардіальних фіброblastів, апоптозу та гіпертрофії кардіоміоцитів, ремоделювання позаклітинного матриксу та формування інтерстиціального фіброзу [95]. Рівень експресії певних мікроРНК змінюється вже на ранніх етапах пошкодження серцевого м'яза, ще до розвитку виражених морфологічних змін, що робить їх перспективними біомаркерами для ранньої діагностики ушкодження міокарда. Так, підвищення концентрації miR-21 асоціюється з активацією фіброblastів та надлишковим синтезом колагену, тоді як зниження miR-29 сприяє втраті природних механізмів контролю за відкладенням міжклітинного матриксу [96, 97]. miR-133 та miR-1 розглядаються як кардіоспецифічні маркери, які відображають ушкодження міокарда та можуть використовуватися як доповнення до традиційних біохімічних тестів (тропоніни, NT-proBNP) [98].

Екзосоми – це малі позаклітинні везикули діаметром 30–150 нм, які секретуються більшістю клітин, зокрема кардіоміоцитами, ендотеліоцитами та кардіальними фіброblastами. Вони містять широкий спектр біологічно активних молекул, включаючи мікроРНК, довгі некодуючі РНК, білки позаклітинного матриксу, сигнальні рецептори та фактори росту [99]. Завдяки здатності переносити молекулярну інформацію та регулювати фенотип клітин-мішеней, екзосоми розглядаються як важливі посередники міжклітинної комунікації при ремоделюванні міокарда [100]. В умовах пошкодження серцевого м'яза та хронічного стресу (гіпертензії, ішемії, інфаркту) фіброblastи та кардіоміоцити змінюють склад своїх екзосом, що відображає активацію фібротичних сигнальних шляхів.

Однією з ключових функцій екзосом є транспортування мікроРНК, які регулюють експресію генів, що контролюють диференціацію фіброblastів у міофіброblastи, синтез колагену та ремоделювання позаклітинного матриксу [99]. Наприклад, в екзосомах кардіальних фіброblastів часто виявляють профібротичні мікроРНК (miR-21-5p, miR-199a-5p, miR-208a), які

fibroblasts, apoptosis and hypertrophy of cardiomyocytes, remodeling of the extracellular matrix, and formation of interstitial fibrosis [95]. The expression level of certain microRNAs changes in the early stages of heart muscle damage, even before the development of pronounced morphological changes, which makes them promising biomarkers for the early diagnosis of myocardial damage. For example, an increase in miR-21 concentration is associated with fibroblast activation and excessive collagen synthesis, while a decrease in miR-29 contributes to the loss of natural mechanisms controlling intercellular matrix deposition [96, 97]. miR-133 and miR-1 are considered cardiospecific markers that reflect myocardial damage [98] and can be used as a supplement to traditional biochemical tests (troponins, NT-proBNP).

Exosomes are small extracellular vesicles with a diameter of 30–150 nm that are secreted by most cells, including cardiomyocytes, endothelial cells, and cardiac fibroblasts. They contain a wide range of biologically active molecules, including microRNAs, long non-coding RNAs, extracellular matrix proteins, signaling receptors, and growth factors [99]. Due to their ability to transfer molecular information and regulate the phenotype of target cells, exosomes are considered important mediators of intercellular communication in myocardial remodeling [100]. In conditions of heart muscle damage and chronic stress (hypertension, ischemia, infarction), fibroblasts and cardiomyocytes change the composition of their exosomes, reflecting the activation of fibrotic signaling pathways.

One of the key functions of exosomes is the transport of microRNAs, which regulate the expression of genes that control the differentiation of fibroblasts into myofibroblasts, collagen synthesis, and extracellular matrix remodeling [99]. For example, profibrotic microRNAs (miR-21-5p, miR-199a-5p, miR-208a) are often found in cardiac fibroblast exosomes, which activate TGF- β -dependent mechanisms and stimulate excessive collagen deposition [93, 96]. In contrast, some exosomal microRNAs, such as miR-29 and miR-133, are capable of suppressing fibrogenesis by affecting collagen and matrix metalloproteinase genes, which determines their potential protective role [97, 98].

There is growing interest in exosomes as potential invasive biomarkers of cardiac fibrosis, as they can be isolated from blood plasma and reflect local pathological processes in the myocardium. Research shows that the microRNA profile in circulating exosomes correlates with the severity of fibrosis as determined by gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging or biopsy samples [101]. Dynamic changes in the content of exosomal microRNAs after a heart attack or with the progression of heart failure can serve as prognostic indicators of cardiac remodeling.

It is known that molecular and epigenetic markers, in particular microRNAs (miR-21, miR-29, miR-133, miR-208) and exosomes, reflect fibrogenesis activity through their influence on collagen gene expression and regulation of extracellular matrix remodelling. At the same time, they are not markers of existing interstitial fibrosis, since their circulating levels are determined by a complex of systemic inflammatory and metabolic

активують TGF- β -залежні механізми та стимулюють надмірне відкладення колагену [93, 96]. Натомість деякі екзосомальні мікроРНК, такі як miR-29 та miR-133, здатні пригнічувати фіброгенез, впливаючи на гени колагену та матриксних металопротеїназ, що визначає їхню потенційну захисну роль [97, 98].

Зростає інтерес до екзосом як потенційних можливих інвазивних біомаркерів серцевого фіброзу, оскільки їх можна виділяти з плазми крові, і вони відображають локальні патологічні процеси у міокарді. Дослідження показують, що профіль мікроРНК у циркулюючих екзосомах корелює зі ступенем вираженості фіброзу, визначеним за допомогою магнітно-резонансної томографії з контрастуванням гадолінієм або біопсійних зразків [101]. Динамічні зміни вмісту екзосомальних мікроРНК після інфаркту або при прогресуванні серцевої недостатності можуть слугувати прогностичними індикаторами ремоделювання серця.

Відомо, що молекулярні та епігенетичні маркери, зокрема мікроРНК (miR-21, miR-29, miR-133, miR-208) та екзосоми, відображають активність фіброгенезу через вплив на експресію генів колагеногенезу та регуляцію ремоделювання позаклітинного матриксу. У той же час вони не є маркерами наявного інтерстиціального фіброзу, оскільки їхні циркулюючі рівні визначаються комплексом системних запальних і метаболічних процесів та не демонструють стійкої кореляції з морфометрично визначеною об'ємною часткою колагену у біоптатах міокарда. Наявні дані обмежуються асоціацією тканинної експресії окремих мікроРНК (передусім miR-21 та miR-29) із вираженістю фіброзу, тоді як їхній плазматичний рівень може слугувати індикатором активного ремоделювання позаклітинного матриксу, але не маркером кількісного ступеня фіброзу [96].

Крім імовірного діагностичного потенціалу, екзосоми розглядають і як можливі майбутні терапевтичні агенти: зміна їхнього вмісту або використання модифікованих екзосом для доставки антифібротичних мікроРНК є перспективною стратегією впливу на патологічне ремоделювання тканин [102]. Разом з тим актуальними залишаються виклики, пов'язані зі стандартизацією методів виділення та аналізу екзосом, а також визначенням їхнього точного клітинного походження у крові. Незважаючи на ці обмеження, екзосоми сьогодні вважаються перспективними маркерами та мішенями для ранньої діагностики і персоналізованого лікування фіброзу серцевого м'яза.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця із використанням відстроченого підсилення гадолінієм вважається «золотим стандартом» неінвазивної візуалізації фіброзу міокарда [103]. Метод ґрунтується на властивості гадолінієвих контрастних агентів накопичуватися в ділянках з підвищеним вмістом позаклітинного матриксу та порушеним клітинним бар'єром, що характерно для фіброзованої або некротизованої тканини. LGE дозволяє з високою просторовою роздільною здатністю виявляти навіть невеликі ділянки рубцевих змін, відрізняючи їх від інтактного міокарда. Кількісна оцінка фіброзу за допомогою LGE можлива шляхом визначення відсотка ураженого міокарда від загальної маси лівого шлуночка або сегментного аналізу. Параметри, такі як об'єм та розподіл фіброзу, демонструють чіткий зв'язок із систолічною

processes and do not show a consistent correlation with the morphometrically determined volumetric fraction of collagen in myocardial biopsies. The available data are limited to the association of tissue expression of individual microRNAs (primarily miR-21 and miR-29) with the severity of fibrosis [96], while their plasma levels may serve as an indicator of active extracellular matrix remodelling, but not as a marker of the quantitative degree of fibrosis.

In addition to their potential diagnostic value, exosomes are also considered as possible future therapeutic agents: altering their content or using modified exosomes to deliver anti-fibrotic microRNAs is a promising strategy for influencing pathological tissue remodeling [102]. At the same time, challenges remain in standardizing methods for isolating and analyzing exosomes, as well as determining their exact cellular origin in the blood. Despite these limitations, exosomes are now considered promising markers and targets for early diagnosis and personalized treatment of heart muscle fibrosis.

Magnetic resonance imaging (MRI) of the heart using delayed gadolinium enhancement is considered the «gold standard» for non-invasive imaging of myocardial fibrosis [103]. The method is based on the property of gadolinium contrast agents to accumulate in areas with increased extracellular matrix content and impaired cell barrier, which is characteristic of fibrotic or necrotic tissue. LGE allows even small areas of scarring to be detected with high spatial resolution, distinguishing them from intact myocardium. Quantitative assessment of fibrosis using LGE is possible by determining the percentage of affected myocardium from the total mass of the left ventricle or by segmental analysis. Parameters such as the volume and distribution of fibrosis show a clear correlation with systolic function, diastolic stiffness, and the risk of arrhythmias [14, 104]. Expanded approaches to quantitative assessment of fibrosis using include T1 mapping and calculation of extracellular space volume, which allows for more accurate assessment of both replacement and diffuse interstitial fibrosis [105].

The presence of LGE in patients with cardiomyopathies and ischemic myocardial lesions is associated with an increased risk of adverse events, including heart failure, ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death [14, 106]. The size and location of fibrosis on LGE are considered important prognostic markers in hypertrophic, dilated, and non-ischemic cardiomyopathies, as well as after myocardial infarction [107, 108, 109]. Most of the above-mentioned studies have shown that the presence and volume of LGE are independent predictors of poor prognosis even with preserved left ventricular ejection fraction.

Despite its high prognostic potential, the method has certain limitations: dependence on operator settings of intensity thresholds, difficulty in quantitative standardization between different centers and devices, and limited sensitivity in very early or minimal changes. However, modern approaches to data processing with automated segmentation and the integration of LGE with T1 mapping are gradually overcoming these shortcomings. Thus, gadolinium-enhanced delayed T1-weighted MRI is the primary method for quantitative

функцією, діастолічною жорсткістю та ризиком розвитку аритмій [14, 104]. Розширення підходів до кількісної оцінки фіброзу включає методи картування T1 та розрахунок об'єму позаклітинного простору, що дозволяє більш точно оцінити як замісний, так і дифузний інтерстиціальний фіброз [105].

Наявність LGE у пацієнтів із кардіоміопатіями та ішемічними ураженнями міокарда асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих подій, зокрема серцевої недостатності, шлуночкових аритмій та раптової серцевої смерті [14, 106]. Розмір та локалізація фіброзу за LGE розглядаються як важливі прогностичні маркери у гіпертрофічній, дилатаційній та неішемічній кардіоміопатіях, а також після інфаркту міокарда [107, 108, 109]. Більшість згаданих вище досліджень показали, що наявність та об'єм LGE є незалежними предикторами поганого прогнозу навіть при збереженій фракції викиду лівого шлуночка.

Попри високий прогностичний потенціал, метод має певні обмеження: залежність від операторських налаштувань порогів інтенсивності, складність кількісної стандартизації між різними центрами та апаратами, а також обмежена чутливість при дуже ранніх або мінімальних змінах. Проте сучасні підходи до обробки отриманих даних з автоматизованим сегментуванням та інтеграція LGE з T1-картуванням поступово нівелюють ці недоліки. Таким чином, MPT із відстроченим підсиленням гадолінієм є основним методом кількісної неінвазивної оцінки фіброзу міокарда та потужним інструментом для прогнозування клінічних наслідків у пацієнтів із широким спектром серцево-судинних захворювань.

Візуалізаційні маркери міокардіального фіброзу, насамперед магнітно-резонансна томографія серця з відстроченим контрастуванням та кількісними методами оцінки стану тканин міокарда, належать до маркерів наявного, уже сформованого фіброзу. Відстрочене накопичення контрасту відображає осередковий рубцевий або замісний фіброз, тоді як збільшений об'єм позаклітинного матриксу кількісно відображає дифузне інтерстиціальне потовщення та збільшення частки колагену у міокарді [2]. Ці показники характеризуються високою достовірною кореляцією із морфометрично підтвердженою об'ємною часткою колагену у біоптатах серця та дозволяють достовірно оцінити ступінь структурного ремоделювання міокарда й прогнозувати клінічні наслідки перебігу основного захворювання. У той же час їх не можна розглядати як маркери активності фіброзоутворення, оскільки вони відображають переважно кінцевий результат тривалих змін позаклітинного матриксу, а не поточну активність фібротичного процесу.

Ендоміокардіальна біопсія, попри свій статус інвазивного морфологічного «золотого стандарту» у діагностиці низки специфічних захворювань міокарда, у контексті оцінки та верифікації фіброзу має значні методологічні та клінічні обмеження, що істотно знижують її доцільність для рутинного застосування [110]. Фіброз міокарда є універсальною морфологічною відповіддю на широкий спектр ушкоджень – від ішемічних та запальних процесів до токсичних, інфільтративних і генетично детермінованих станів [2]. Морфологічне виявлення надмірного накопичення колагену I та III типу, ремоделювання міжклітинного матриксу й розширення

noninvasive assessment of myocardial fibrosis and a powerful tool for predicting clinical outcomes in patients with a wide range of cardiovascular diseases.

Imaging markers of myocardial fibrosis, primarily cardiac magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement and quantitative methods for assessing myocardial tissue status, belong to markers of existing, already formed fibrosis. Late contrast enhancement reflects focal scar or replacement fibrosis, whereas an increased extracellular matrix volume quantitatively reflects diffuse interstitial thickening and an increased proportion of collagen in the myocardium [2]. These indicators are characterized by a high statistically significant correlation with the morphometrically confirmed volumetric fraction of collagen in cardiac biopsy specimens and allow reliable assessment of the degree of structural myocardial remodeling and prediction of clinical outcomes of the underlying disease. At the same time, they cannot be considered markers of fibrogenic activity, since they predominantly reflect the final result of long-term changes in the extracellular matrix rather than the current activity of the fibrotic process.

Endomyocardial biopsy, despite its status as the invasive morphological «gold standard» in the diagnosis of a number of specific myocardial diseases, has significant methodological and clinical limitations in the context of assessing and verifying fibrosis, which significantly reduce its usefulness for routine use [110]. Myocardial fibrosis is a universal morphological response to a wide range of injuries, from ischaemic and inflammatory processes to toxic, infiltrative and genetically determined conditions [2]. Morphological detection of excessive accumulation of type I and III collagen, remodelling of the intercellular matrix and expansion of the extracellular space, although it reflects the stages of the pathological process, does not allow determining the immediate cause of fibrosis stimulation. Therefore, morphological confirmation of fibrosis in a biopsy alone is not capable of significantly influencing treatment tactics or changing clinical decisions in most cases of chronic cardiac remodelling.

A significant limitation of endomyocardial biopsy in the assessment of fibrosis is the local nature of tissue sampling, which is accompanied by a high risk of sampling error. Fibrosis in cardiomyopathies, post-infarction changes, post-myocarditis conditions, or hypertensive cardiac remodelling usually has a mosaic, heterogeneous, layer-specific distribution with predominant involvement of the middle or subepicardial layer of the myocardium [110]. Biopsy, especially with access through the right ventricle, provides mainly subendocardial material, which reduces the ability of the method to reflect the actual spatial structure and volume of fibrotic changes [2]. Small biopsies are not capable of reproducing the architectonics of remodelling of the entire heart tissue and, accordingly, do not allow for a representative qualitative or quantitative assessment of fibrosis. The invasive nature of endomyocardial biopsy causes a number of possible complications, including ventricular wall perforation with the development of tamponade, ventricular arrhythmias, thromboembolic events, and vascular damage [111, 112]. These risks are acceptable only in situations where the morphological result will directly influence the prescription of specific

екстрацелюлярного простору, хоча й відображає етапність патологічного процесу, не дозволяє визначити безпосередню причину стимуляції фіброзоутворення. Тому сама по собі морфологічна констатація фіброзу в біоптаті не здатна істотно вплинути на лікувальну тактику або змінити клінічні рішення у більшості випадків хронічного ремоделювання серця.

Суттєвим обмеженням ендоміокардіальної біопсії при оцінці фіброзу є локальний характер забору тканини, що супроводжується високим ризиком «sampling error». Фіброзоутворення при кардіоміопатіях, постінфарктних змінах, постміокардитичних станах чи гіпертензивному ремоделюванні серця зазвичай має мозаїчний, неоднорідний, шароспецифічний розподіл із переважним ураженням середнього або субепікардіального шару міокарда [110]. Біопсія, особливо з доступом через правий шлуночок, забезпечує отримання переважно субендокардіального матеріалу, що знижує здатність методу відображати реальну просторову структуру та об'єм фібротичних змін [2]. Невеликі за обсягом біоптати не здатні відтворити архітектуру ремоделювання всієї тканини серця й, відповідно, не дозволяють здійснювати репрезентативну якісну або кількісну оцінку фіброзу. Інвазивний характер ендоміокардіальної біопсії зумовлює низку імовірних потенційних ускладнень, серед яких перфорація стінки шлуночка з розвитком тампонади, шлуночкові аритмії, тромбоемболічні події та судинні ураження [111, 112]. Ці ризики є прийнятними лише в ситуаціях, коли морфологічний результат безпосередньо впливатиме на призначення специфічної терапії, зокрема, при підозрі на гігантоклітинний чи еозинофільний міокардит, амілоїдоз, саркоїдоз, ендоміокардіальний фіброз у межах гіпереозинофільного синдрому [113].

Отже, рутинне застосування ендоміокардіальної біопсії виключно для підтвердження факту фіброзу міокарда, особливо за наявності чіткої клінічної картини та інформативних даних сучасних неінвазивних методів візуалізації, слід розглядати як недоцільне. У контексті суто верифікації фіброзу перевага беззаперечно належить неінвазивним, кількісним, високоточним методам дослідження, тоді як користь від біопсії в подібних обставинах суттєво поступається потенційним ризикам та технічним обмеженням самої процедури.

Узагальнюючи роль і місце окремих неінвазивних та інвазивних маркерів фіброзоутворення в тканині серцевого м'яза, слід сказати, що активність фіброзоутворення найточніше відображають маркери, що безпосередньо залучені в регуляцію обміну позаклітинного матриксу: показники синтезу й деградації колагену (PICP, PIIINP, C1TP, співвідношення PICP:C1TP), матриксні металопротеїнази та їхні інгібітори (MMP-2/9, TIMP-1), профібротичні медіатори (TGF- β , ангіотензин II, ендотелін-1, галектин-3), запальні цитокіни (IL-6, TNF- α , IL-1 β) та епігенетичні регулятори (мікроРНК, екзосоми). Для більшості з них (TGF- β , ангіотензин II, інтерлейкін-1, мікроРНК, цитокіни) доведено ключову роль у ініціації та підтриманні фіброгенного каскаду, однак їхні циркулюючі рівні відображають переважно інтенсивність процесу ремоделювання, а не кількість уже накопиченого колагену в міокарді. MMP-2/9 та TIMP-1, так само як і прозапальні цитокіни, є маркерами активного ремоделювання матриксу та запалення; їхня тканинна

therapy, in particular, when giant cell or eosinophilic myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis, or endomyocardial fibrosis within the context of hypereosinophilic syndrome is suspected [113].

Therefore, the routine use of endomyocardial biopsy solely to confirm myocardial fibrosis, especially in the presence of a clear clinical picture and informative data from modern non-invasive imaging methods, should be considered inappropriate. In the context of purely verifying fibrosis, the advantage undoubtedly belongs to non-invasive, quantitative, highly accurate research methods, while the benefits of biopsy in such circumstances are significantly inferior to the potential risks and technical limitations of the procedure itself.

Summarising the role and place of individual non-invasive and invasive markers of fibrosis in heart muscle tissue, it should be noted that fibrosis activity is most accurately reflected by markers directly involved in the regulation of extracellular matrix metabolism: indicators of collagen synthesis and degradation (PICP, PIIINP, C1TP, PICP:C1TP ratio), matrix metalloproteinases and their inhibitors (MMP-2/9, TIMP-1), profibrotic mediators (TGF- β , angiotensin II, endothelin-1, galectin-3), inflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β) and epigenetic regulators (microRNA, exosomes). Most of them (TGF- β , angiotensin II, interleukin-1, microRNA, cytokines) have been shown to play a key role in initiating and maintaining the fibrogenic cascade, but their circulating levels mainly reflect the intensity of the remodelling process rather than the amount of collagen already accumulated in the myocardium. MMP-2/9 and TIMP-1, as well as pro-inflammatory cytokines, are markers of active matrix remodelling and inflammation; their tissue expression correlates with the severity of interstitial fibrosis, but serum concentrations show low specificity due to the likely influence of other systemic factors and therefore have limited diagnostic value. MicroRNAs (primarily miR-21, miR-29) and exosomes are pathogenetically associated with collagenogenesis and are considered promising early markers of fibrosis activity, but their relationship with quantitative histological indicators of fibrosis in clinical studies is still fragmentary and not fully understood. Galectin-3 combines both groups of characteristics to a certain extent: it is a mediator of fibrogenesis and shows a moderate, albeit inconsistent, association with the severity of fibrosis, but due to the potentially likely influence of renal dysfunction and systemic inflammation, it remains more of a marker of active remodelling and risk than a reliable quantitative indicator of the extent of already established fibrosis.

The most studied of the circulating non-invasive biomarkers that correlate with histologically confirmed fibrosis remains the carboxyterminal propeptide of type I procollagen (PICP), for which a number of studies have shown a reliable association with the volume fraction of collagen in myocardial biopsies [2]. The PICP:C1TP ratio reflects the balance between the synthesis and degradation of cross-linked collagen fibres and is associated with myocardial stiffness and the prognosis of the underlying disease, but the sensitivity and specificity of these indicators are only moderate and vary depending on the disease phenotype and threshold values. Other

експресія корелює з вираженістю інтерстиціального фіброзу, проте сироваткові концентрації демонструють низьку специфічність через імовірний вплив інших системних факторів і тому мають обмежену діагностичну цінність. МікроРНК (насамперед miR-21, miR-29) та екзосоми патогенетично пов'язані з колагеногенезом і вважаються перспективними ранніми маркерами активності фіброзоутворення, але їхній зв'язок із кількісними гістологічними показниками фіброзу в клінічних дослідженнях поки що фрагментарний і не до кінця зрозумілий. Галектин-3 певною мірою поєднує обидві групи характеристик: він є медіатором фіброгенезу та демонструє помірну, хоч і непостійну, асоціацію з ступенем вираженості фіброзу, однак внаслідок потенційно імовірного впливу ниркової дисфункції та системного запалення залишається радше маркером активного ремоделювання і ризику, ніж надійним кількісним індикатором обсягу вже сформованого фіброзу.

Найбільш вивченим серед циркулюючих неінвазивних біомаркерів, що корелюють з гістологічно підтвердженим фіброзом, залишається карбокситермінальний пропептид проколагену I типу (PICP), для якого в низці досліджень показано достовірний зв'язок із об'ємною часткою колагену у біоптатах міокарда [2]. Співвідношення PICP:СІТР відображає баланс синтезу та деградації поперечно зшитих волокон колагену й асоціюється з жорсткістю міокарда та прогнозом перебігу основного захворювання, однак чутливість і специфічність цих показників є лише помірними й змінюються залежно від фенотипу захворювання та порогових значень. Інші класичні біомаркери колагенового обміну (PIIINP, ICTP) демонструють ще менш стабільні кореляції з гістологічним фіброзом і тому, попри патофізіологічну обґрунтованість, мають обмежену окрему діагностичну цінність. Сироваткові маркери колагенового метаболізму мають задовільну здатність виявляти підвищену активність фіброзоутворення (помірна чутливість), однак їхня діагностична специфічність є низькою, оскільки зміни рівнів цих показників однаково виникають при розростанні сполучної тканини у печінці, легенях, нирках, судинах та при системних запальних станах, що робить ці маркери недостатньо точними для індивідуальної оцінки ступеня саме фіброзу міокарду. Натомість візуалізаційні маркери, насамперед магнітно-резонансна томографія серця з відстроченим контрастуванням та оцінкою позаклітинного об'єму, згідно з аналізом даних літератури продемонстрували найкращу кореляцію з морфометрично визначеною об'ємною часткою колагену й фактично можуть вважатися «золотим стандартом» неінвазивної кількісної оцінки фіброзу [2, 110]. Відстрочене накопичення контрасту відображає осередковий замісний фіброз, тоді як збільшений позаклітинний об'єм достовірно корелює з дифузним інтерстиціальним фіброзом, що забезпечує високу чутливість до структурного ремоделювання серця, хоча їх специфічність обмежується наявністю інших можливих патологій позаклітинного простору (амілоїдоз, набряк, інфільтрація). У порівнянні з біохімічними маркерами, МРТ-показники мають вищу відтворюваність, більш точне визначення анатомічної локалізації фіброзу та значно вищу прогностичну цінність щодо клінічних подій, однак пов'язані з високою вартістю, обмеженою доступністю й протипоказаннями

classic biomarkers of collagen metabolism (PIIINP, ICTP) show even less stable correlations with histological fibrosis and therefore, despite their pathophysiological validity, have limited diagnostic value on their own. Serum markers of collagen metabolism have a satisfactory ability to detect increased fibrosis activity (moderate sensitivity), but their diagnostic specificity is low, since changes in the levels of these indicators occur equally with the growth of connective tissue in the liver, lungs, kidneys, blood vessels, and with systemic inflammatory conditions, which makes these markers insufficiently accurate for individual assessment of the degree of myocardial fibrosis. Instead, imaging markers, primarily magnetic resonance imaging of the heart with delayed contrast and assessment of extracellular volume, according to a review of the literature, have shown the best correlation with morphometrically determined collagen volume fraction and can actually be considered the «gold standard» for non-invasive quantitative assessment of fibrosis [2, 110]. Delayed contrast accumulation reflects focal replacement fibrosis, while increased extracellular volume correlates reliably with diffuse interstitial fibrosis, providing high sensitivity to structural remodelling of the heart, although their specificity is limited by the presence of other possible pathologies of the extracellular space (amyloidosis, oedema, infiltration). Compared to biochemical markers, MRI parameters have higher reproducibility, more accurate determination of the anatomical location of fibrosis, and significantly higher prognostic value for clinical events, but are associated with high cost, limited availability, and contraindications to MRI or contrast use. Endomyocardial biopsy remains the absolute «gold standard» for verifying cardiac tissue fibrosis, but due to its invasiveness, risk of complications, and the phenomenon of 'mosaicism' of the lesion, it cannot be used as a routine diagnostic tool, but rather serves as a reference method for validating non-invasive biomarkers and imaging approaches.

до проведення МРТ або використання контрасту. Ендоміокардіальна біопсія залишається абсолютним «золотим стандартом» верифікації фіброзу тканини серця, але через інвазивність, ризик ускладнень і феномен «мозаїчності» ураження не може використовуватися як рутинний діагностичний інструмент, а скоріше служить референтним методом для валідації неінвазивних біомаркерів та візуалізаційних підходів.

ВИСНОВКИ

Фіброз міокарда є визначальним морфологічним підґрунтям прогресування серцевої недостатності, електричної нестабільності та ремоделювання серця, тому його достовірна оцінка має ключове клінічне значення. Біохімічні маркери колагенового метаболізму (PICP, PINP, PIIINP, C1TP) відображають активність синтезу та деградації колагену й мають відносно високу чутливість щодо раннього виявлення фібротичних змін, проте обмежену специфічність, оскільки їхні рівні значною мірою залежать також і від позасерцевих локалізацій фіброзу, вікових змін та коморбідної патології. Нейрогуморальні, запальні та імунні маркери доповнюють інформацію про ступінь активності профібротичних механізмів, однак через низьку тканинну специфічність не можуть розглядатися як індикатори вже сформованого фіброзу в тканині міокарда. Епігенетичні регулятори, включно з мікроРНК і екзосомами, демонструють високу чутливість до активації фіброгенезу та мають потенціал для майбутньої персоналізованої стратифікації ризику, однак їхня кореляція з морфометрично доведеним фіброзом на сьогодні не до кінця з'ясована.

Магнітно-резонансна томографія серця з відстроченим контрастуванням та T1-картуванням є найбільш валідованим неінвазивним методом верифікації фіброзу міокарда, що демонструє високу специфічність і вірогідну кореляцію з об'ємною часткою колагену у гістологічних біоптатах тканини серцевого м'яза, забезпечуючи відтворену кількісну оцінку структурного ремоделювання міокарда. Хоча МРТ не дає інформації про швидкість чи активність фіброзоутворення, вона дозволяє точно визначити топографію і ступінь фіброзу, що має важливе значення для прогнозу та вибору терапевтичної тактики. Оптимальний діагностичний підхід передбачає інтеграцію біохімічних, молекулярних та візуалізаційних маркерів, що дає можливість нівелювати обмеження кожного окремого методу, поєднуючи високу чутливість до ранніх змін із високою специфічністю щодо вже сформованого фіброзу. Такий комбінований алгоритм, на нашу думку, має найбільшу клінічну цінність для персоналізованого ведення пацієнтів, прогнозування перебігу захворювання та моніторингу ефективності терапії.

CONCLUSIONS

Myocardial fibrosis is a key morphological basis for the progression of heart failure, electrical instability, and cardiac remodelling, so its accurate assessment is super important clinically. Biochemical markers of collagen metabolism (PICP, PINP, PIIINP, C1TP) reflect the activity of collagen synthesis and degradation and have relatively high sensitivity for the early detection of fibrotic changes, but limited specificity, as their levels also depend to a large extent on extracardiac localizations of fibrosis, age-related changes and comorbid pathology. Neurohumoral, inflammatory, and immune markers complement information about the degree of activity of profibrotic mechanisms, but due to their low tissue specificity, they cannot be considered indicators of already established fibrosis in myocardial tissue. Epigenetic regulators, including microRNAs and exosomes, demonstrate high sensitivity to the activation of fibrogenesis and have the potential for future personalized risk stratification, but their correlation with morphometrically proven fibrosis is not yet fully understood.

Delayed contrast cardiac magnetic resonance imaging and T1 mapping is the most validated non-invasive method for verifying myocardial fibrosis, demonstrating high specificity and a reliable correlation with the volumetric fraction of collagen in histological biopsies of heart muscle tissue, providing a reproducible quantitative assessment of myocardial structural remodelling. Although MRI does not provide information about the rate or activity of fibrosis formation, it allows accurate determination of the topography and degree of fibrosis, which is important for prognosis and choice of therapeutic tactics. The optimal diagnostic approach involves the integration of biochemical, molecular, and imaging markers, which makes it possible to overcome the limitations of each individual method, combining high sensitivity to early changes with high specificity for established fibrosis. In our opinion, such a combined algorithm has the greatest clinical value for personalized patient management, disease prognosis and monitoring of treatment efficacy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ghazal R., Wang M., Liu D., Tschumperlin D.J., Pereira N.L. Cardiac Fibrosis in the Multi-Omics Era: Implications for Heart Failure. *Circulation Research*. 2025. Vol. 136, № 7. P. 773–802. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325402>
2. Poddi S., Lefter C.L., Linardi D., Ardigo A., Luciani G.B., Rungatscher A. Myocardial Fibrosis: Assessment, Quantification, Prognostic Signification, and Anti-Fibrosis Targets: A State-of-the-Art Review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2025. Vol. 12, № 5. P. 192. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd12050192>

REFERENCES

1. Ghazal R., Wang M., Liu D., Tschumperlin DJ, Pereira NL. Cardiac fibrosis in the multi-omics era: implications for heart failure. *Circulation Research*. 2025;136(7):773–802. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.124.325402>
2. Poddi S, Lefter CL, Linardi D, Ardigo A, Luciani GB, Rungatscher A. Myocardial fibrosis: assessment, quantification, prognostic signification, and anti-fibrosis targets: a state-of-the-art review. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2025;12(5):192. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd12050192>

3. Schimmel K., Ichimura K., Reddy S., Haddad F., Spiekerkoetter E. Cardiac Fibrosis in the Pressure Overloaded Left and Right Ventricle as a Therapeutic Target. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 886553. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886553>
4. González A., López B., Ravassa S., San José G., Latasa I., Butler J., Díez J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Hypertensive Heart Disease: From Mechanisms to Clinical Management. *Hypertension*. 2024. Vol. 81, № 2. P. 218–228. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21708>
5. Duangrat R., Parichatikanond W., Morales N.P., Pinthong D., Mangmool S. Sustained AT1R stimulation induces upregulation of growth factors in human cardiac fibroblasts via Gq/TGF- β /ERK signaling that influences myocyte hypertrophy. *European Journal of Pharmacology*. 2022. Vol. 937. P. 175384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175384>
6. Tuleta I., Hanna A., Humeres C., Aguilar J.T., Sidoli S., Zhu F., Frangogiannis N.G. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovascular Research*. 2024. Vol. 120, № 16. P. 2047–2063. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae210>
7. Liu Y., Chen P., Liu T., Cheng B., Sun C., Xin H., et al. Docosahexaenoic Acid Attenuates Radiation-Induced Myocardial Fibrosis by Inhibiting the p38/ET-1 Pathway in Cardiomyocytes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2023. Vol. 115, № 5. P. 1229–1243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.11.007>
8. Bekedam F.T., Goumans M.J., Bogaard H.J., de Man F.S., Lluçà-Vallderas A. Molecular mechanisms and targets of right ventricular fibrosis in pulmonary hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023. Vol. 244. P. 108389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108389>
9. Chen R., Zhang H., Tang B., Luo Y., Yang Y., Zhong X., et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9, № 1. P. 130. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01840-1>
10. Zhang J., Lei Y., Rao L., He Y., Chen Z. Reprogramming of Mitochondrial and Cellular Energy Metabolism in Fibroblasts and Cardiomyocytes: Mechanisms and Therapeutic Strategies in Cardiac Fibrosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2025. Vol. 18. P. 1336–1352. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-025-10678-z>
11. Lin L.C., Liu Z.Y., Yang J.J., Zhao J.Y., Tao H. Lipid metabolism reprogramming in cardiac fibrosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2024. Vol. 35, № 2. P. 164–175. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.10.004>
12. Er T.S.-M., Martinac B., Hool L.C. Novel Drug Targets in Diastolic Heart Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 16. P. 8055. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26168055>
13. Rao W., Li D., Zhang Q., Liu T., Gu Z., Huang L., et al. Complex regulation of cardiac fibrosis: insights from immune cells and signaling pathways. *Journal of Translational Medicine*. 2025. Vol. 23, № 1. P. 242. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06260-5>
14. Hammersley D.J., Zegard A., Androulakis E., Jones R.E., Okafor O., Hatipoglu S., et al. Arrhythmic Risk Stratification by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024. Vol. 84, № 15. P. 1407–1420. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.046>
15. Malik M.K., Kinno M., Liebo M., Yu M.D., Syed M. Evolving role of myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025. Vol. 12. P. 1573346. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1573346>
16. Zhu L., Wang Y., Zhao S., Lu M. Detection of myocardial fibrosis: Where we stand. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 926378. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.926378>
17. Nikolov A., Popovski N. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis and Their Potential in the Prognosis of Heart Failure: A Concise Review. *Metabolites*. 2022. Vol. 12, № 4. P. 297. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>
18. Revnic R., Cojan-Minzat B.O., Zlibut A., Orzan R.I., Agoston R., Muresan I. D., et al. The Role of Circulating Collagen Turnover Biomarkers and Late Gadolinium Enhancement in Patients with Non-Ischemic Dilated Cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 12, № 6. P. 1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061435>
19. Zhang T., Xue Q., Zhu R., Jiang Y. Diagnostic Value of PICP and PIIINP in Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.23901>
20. Ravassa S., Lupón J., López B., Codina P., Domingo M., Revuelta-López E., et al. Prediction of Left Ventricular Reverse Remodeling and Outcomes by Circulating Collagen-Derived Peptides. *JACC: Heart Failure*. 2023. Vol. 11, № 1. P. 58–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.008>
21. Ferreira J.P., Butler J., Anker S.D., Januzzi J.L., Panova-Noeva M., Reese-Petersen A.L., et al. Effects of Empagliflozin on Collagen
3. Schimmel K., Ichimura K., Reddy S., Haddad F., Spiekerkoetter E. Cardiac fibrosis in the pressure overloaded left and right ventricle as a therapeutic target. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:886553. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886553>
4. González A, López B, Ravassa S, San José G, Latasa I, Butler J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in hypertensive heart disease: from mechanisms to clinical management. *Hypertension*. 2024;81(2):218–28. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21708>
5. Duangrat R, Parichatikanond W, Morales NP, Pinthong D, Mangmool S. Sustained AT1R stimulation induces upregulation of growth factors in human cardiac fibroblasts via Gq/TGF- β /ERK signaling that influences myocyte hypertrophy. *European Journal of Pharmacology*. 2022;937:175384. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175384>
6. Tuleta I, Hanna A, Humeres C, Aguilar JT, Sidoli S, Zhu F, et al. Fibroblast-specific TGF- β signaling mediates cardiac dysfunction, fibrosis, and hypertrophy in obese diabetic mice. *Cardiovascular Research*. 2024;120(16):2047–63. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvae210>
7. Liu Y, Chen P, Liu T, Cheng B, Sun C, Xin H, et al. Docosahexaenoic acid attenuates radiation-induced myocardial fibrosis by inhibiting the p38/ET-1 pathway in cardiomyocytes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2023;115(5):1229–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.11.007>
8. Bekedam FT, Goumans MJ, Bogaard HJ, de Man FS, Lluçà-Vallderas A. Molecular mechanisms and targets of right ventricular fibrosis in pulmonary hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*. 2023;244:108389. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108389>
9. Chen R, Zhang H, Tang B, Luo Y, Yang Y, Zhong X, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):130. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01840-1>
10. Zhang J, Lei Y, Rao L, He Y, Chen Z. Reprogramming of mitochondrial and cellular energy metabolism in fibroblasts and cardiomyocytes: mechanisms and therapeutic strategies in cardiac fibrosis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2025;18:1336–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-025-10678-z>
11. Lin LC, Liu ZY, Yang JJ, Zhao JY, Tao H. Lipid metabolism reprogramming in cardiac fibrosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2024;35(2):164–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.10.004>
12. Er TS-M, Martinac B, Hool LC. Novel drug targets in diastolic heart disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(16):8055. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26168055>
13. Rao W, Li D, Zhang Q, Liu T, Gu Z, Huang L, et al. Complex regulation of cardiac fibrosis: insights from immune cells and signaling pathways. *Journal of Translational Medicine*. 2025;23(1):242. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-025-06260-5>
14. Hammersley DJ, Zegard A, Androulakis E, Jones RE, Okafor O, Hatipoglu S, et al. Arrhythmic risk stratification by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;84(15):1407–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.046>
15. Malik MK, Kinno M, Liebo M, Yu MD, Syed M. Evolving role of myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2025;12:1573346. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1573346>
16. Zhu L, Wang Y, Zhao S, Lu M. Detection of myocardial fibrosis: where we stand. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:926378. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.926378>
17. Nikolov A, Popovski N. Extracellular matrix in heart disease: focus on circulating collagen type I and III derived peptides as biomarkers of myocardial fibrosis and their potential in the prognosis of heart failure: a concise review. *Metabolites*. 2022;12(4):297. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo12040297>
18. Revnic R, Cojan-Minzat BO, Zlibut A, Orzan RI, Agoston R, Muresan ID, et al. The role of circulating collagen turnover biomarkers and late gadolinium enhancement in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022;12(6):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061435>
19. Zhang T, Xue Q, Zhu R, Jiang Y. Diagnostic value of PICP and PIIINP in myocardial fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/clc.23901>
20. Ravassa S, Lupón J, López B, Codina P, Domingo M, Revuelta-López E, et al. Prediction of left ventricular reverse remodeling and outcomes by circulating collagen-derived peptides. *JACC: Heart Failure*. 2023;11(1):58–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.09.008>
21. Ferreira JP, Butler J, Anker SD, Januzzi JL, Panova-Noeva M, Reese-Petersen AL, et al. Effects of Empagliflozin on Collagen

- Biomarkers in Patients with Heart Failure: Findings from the EMPEROR Trials. *European Journal of Heart Failure*. 2024. Vol. 26, № 2. P. 274–284. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3101>
22. Kobayashi M., Girerd N., Ferreira J.P., Kevin D., Huttin O., González A., et al. The association between markers of type I collagen synthesis and echocardiographic response to spironolactone in patients at risk of heart failure: findings from the HOMAGE trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022. Vol. 24, № 9. P. 1559–1568. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.2579>
23. Genovese F., Gonçalves I., Holm Nielsen S., Karsdal M.A., Edsfieldt A., Nilsson J., et al. Plasma levels of PRO-C3, a type III collagen synthesis marker, are associated with arterial stiffness and increased risk of cardiovascular death. *Atherosclerosis*. 2024. Vol. 388. P. 117420. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117420>
24. Neff L.S., Zhang Y., Van Laer A.O., Baicu C.F., Karavan M., Zile M.R., et al. Mechanisms that limit regression of myocardial fibrosis following removal of left ventricular pressure overload. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2022. Vol. 323, № 1. P. H165–H175. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00148.2022>
25. Raafs A.G., Adriaans B.P., Henkens M.T.H.M., Verdonschot J.A.J., Abdul Hamid M.A., Díez J., et al. Biomarkers of Collagen Metabolism Are Associated with Left Ventricular Function and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy: A Multi-Modal Study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 17. P. 5695. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12175695>
26. Otaki Y., Watanabe T., Ono H., Mito T., Sato J., Aono T., et al. Effect of Serum Carboxyl-Terminal Telopeptide of Type I Collagen on Clinical Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2025. Vol. 89, № 8. P. 1216–1227. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-25-0067>
27. Li G., Yang J., Zhang D., Wang X., Han J., Guo X. Research Progress of Myocardial Fibrosis and Atrial Fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022. Vol. 9. P. 889706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889706>
28. Mani K., Mani A. The significance of plasma collagen degradation products as biomarkers for advanced hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Hypertension*. 2021. Vol. 23, № 5. P. 1017–1019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14205>
29. He T., Melgarejo J.D., Clark A.L., Yu Y.L., Thijs L., Díez J., et al. Serum and urinary biomarkers of collagen type-I turnover predict prognosis in patients with heart failure. *Clinical and Translational Medicine*. 2021. Vol. 11, № 1. P. e267. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.267>
30. Wolosowicz M., Prokopiuk S., Kaminski T.W. The Complex Role of Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 24. P. 13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252413691>
31. Sarohi V., Chakraborty S., Basak T. Exploring the cardiac ECM during fibrosis: A new era with next-gen proteomics. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 9. P. 1030226. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1030226>
32. Gonçalves P.R., Nascimento L.D., Gerlach R.F., Rodrigues K.E., Prado A.F. Matrix Metalloproteinase 2 as a Pharmacological Target in Heart Failure. *Pharmacological Research*. 2022. Vol. 15, № 8. P. 920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15080920>
33. Rodrigues K.E., Pontes M.H.B., Cantão M.B.S., Prado A.F. The role of matrix metalloproteinase-9 in cardiac remodeling and dysfunction and as a possible blood biomarker in heart failure. *Pharmacological Research*. 2024. Vol. 206. P. 107285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107285>
34. Çelik Ö., Şahin A.A., Sarıkaya S., Uygur B. Correlation between serum matrix metalloproteinase and myocardial fibrosis in heart failure patients with reduced ejection fraction: A retrospective analysis. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2020. Vol. 24, № 5. P. 303–308. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.54937>
35. Thorn S.L., Shuman J.A., Stacy M.R., Purcell B.P., Doviak H., Burdick J.A., et al. Matrix Metalloproteinase-Targeted SPECT/CT Imaging for Evaluation of Therapeutic Hydrogels for the Early Modulation of Post-Infarct Myocardial Remodeling. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2023. Vol. 16, № 1. P. 155–165. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10280-7>
36. Li H., Simon H., Bocan T.M., Peterson J.T. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-inhibition. *Cardiovascular Research*. 2000. Vol. 46, № 2. P. 298–306. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00028-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00028-6)
37. Gordon B., González-Fernández V., Dos-Subirá L. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. P. 965204. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.965204>
38. Bastos J.M., Colaço B., Baptista R., Gavina C., Vitorino R. Innovations in heart failure management: The role of cutting-edge biomarkers and multi-omics integration. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*. 2025. Vol. 11. P. 100290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmccpl.2025.100290>
- in Patients with Heart Failure: Findings from the EMPEROR Trials. *European Journal of Heart Failure*. 2024;26(2):274–84. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.3101>
22. Kobayashi M., Girerd N., Ferreira JP, Kevin D, Huttin O, González A, et al. The association between markers of type I collagen synthesis and echocardiographic response to spironolactone in patients at risk of heart failure: findings from the HOMAGE trial. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(9):1559–68. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf.2579>
23. Genovese F, Gonçalves I, Holm Nielsen S, Karsdal MA, Edsfieldt A, Nilsson J, et al. Plasma levels of PRO-C3, a type III collagen synthesis marker, are associated with arterial stiffness and increased risk of cardiovascular death. *Atherosclerosis*. 2024;388:117420. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117420>
24. Neff LS, Zhang Y, Van Laer AO, Baicu CF, Karavan M, Zile MR, et al. Mechanisms that limit regression of myocardial fibrosis following removal of left ventricular pressure overload. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2022;323(1):H165–75. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00148.2022>
25. Raafs AG, Adriaans BP, Henkens MTHM, Verdonschot JAJ, Abdul Hamid MA, Díez J, et al. Biomarkers of collagen metabolism are associated with left ventricular function and prognosis in dilated cardiomyopathy: a multi-modal study. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(17):5695. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12175695>
26. Otaki Y, Watanabe T, Ono H, Mito T, Sato J, Aono T, et al. Effect of serum carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen on clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*. 2025;89(8):1216–27. DOI: <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-25-0067>
27. Li G, Yang J, Zhang D, Wang X, Han J, Guo X. Research progress of myocardial fibrosis and atrial fibrillation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:889706. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.889706>
28. Mani K, Mani A. The significance of plasma collagen degradation products as biomarkers for advanced hypertensive heart disease. *Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23(5):1017–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jch.14205>
29. He T, Melgarejo JD, Clark AL, Yu YL, Thijs L, Díez J, et al. Serum and urinary biomarkers of collagen type-I turnover predict prognosis in patients with heart failure. *Clinical and Translational Medicine*. 2021;11(1):e267. DOI: <https://doi.org/10.1002/ctm2.267>
30. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. The complex role of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(24):13691. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms252413691>
31. Sarohi V, Chakraborty S, Basak T. Exploring the cardiac ECM during fibrosis: a new era with next-gen proteomics. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:1030226. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1030226>
32. Gonçalves PR, Nascimento LD, Gerlach RF, Rodrigues KE, Prado AF. Matrix metalloproteinase 2 as a pharmacological target in heart failure. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2022;15(8):920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph15080920>
33. Rodrigues KE, Pontes MHB, Cantão MBS, Prado AF. The role of matrix metalloproteinase-9 in cardiac remodeling and dysfunction and as a possible blood biomarker in heart failure. *Pharmacological Research*. 2024;206:107285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107285>
34. Çelik Ö, Şahin AA, Sarıkaya S, Uygur B. Correlation between serum matrix metalloproteinase and myocardial fibrosis in heart failure patients with reduced ejection fraction: a retrospective analysis. *Anatolian Journal of Cardiology*. 2020;24(5):303–8. DOI: <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2020.54937>
35. Thorn SL, Shuman JA, Stacy MR, Purcell BP, Doviak H, Burdick JA, et al. Matrix metalloproteinase-targeted SPECT/CT imaging for evaluation of therapeutic hydrogels for the early modulation of post-infarct myocardial remodeling. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2023;16(1):155–65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12265-022-10280-7>
36. Li H, Simon H, Bocan TM, Peterson JT. MMP/TIMP expression in spontaneously hypertensive heart failure rats: the effect of ACE- and MMP-inhibition. *Cardiovascular Research*. 2000;46(2):298–306. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(00\)00028-6](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(00)00028-6)
37. Gordon B, González-Fernández V, Dos-Subirá L. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:965204. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.965204>
38. Bastos JM, Colaço B, Baptista R, Gavina C, Vitorino R. Innovations in heart failure management: the role of cutting-edge biomarkers and multi-omics integration. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology Plus*. 2025;11:100290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmccpl.2025.100290>

39. Yan C.L., Grazette L. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023. Vol. 10. P. 1150336. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1150336>
40. Li C., Meng X., Wang L., Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: Focus on the TGF- β /Smad signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2023. Vol. 14. P. 1092148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1092148>
41. Chen F., Lyu L., Xing C., Chen Y., Hu S., Wang M., et al. The pivotal role of TGF- β /Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment. *Frontiers in Oncology*. 2025. Vol. 15. P. 1649179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1649179>
42. Giarratana A.O., Prendergast C.M., Salvatore M.M., Capaccione K.M. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2024. Vol. 22, № 1. P. 594. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05411-4>
43. Boichenko V., Noakes V.M., Reilly-O'Donnell B., Luciani G.B., Emanuelli C., Martelli F., et al. Circulating Non-Coding RNAs as Indicators of Fibrosis and Heart Failure Severity. *Cells*. 2025. Vol. 14, № 7. P. 553. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14070553>
44. Santos M.C., Birkenfeld L., Pham T., Maier S., Paulus K., Ullemeyer L., et al. Angiotensin II-induced cardiac fibrosis and dysfunction are exacerbated by deletion of cGKI in pericardial myofibroblasts. *Clinical Science (London, England: 1979)*. 2025. Vol. 139, № 11. P. 507–526. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20241204>
45. Zhu J., Li Q., Sun Y., Zhang S., Pan R., Xie Y., et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor Deficiency Alleviates Angiotensin II-Induced Cardiac Fibrosis Through the Protein Kinase B/Extracellular Signal-Regulated Kinase/Nuclear Factor- κ B Pathway. *Journal of the American Heart Association*. 2023. Vol. 12, № 18. P. e029631. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029631>
46. Kayyale A.A., Timms P., Xiao H. B. ACE inhibitors reduce the risk of myocardial fibrosis post-cardiac injury: A systematic review. *British Journal of Cardiology*. 2025. Vol. 32, № 3. P. 72–76. DOI: <https://doi.org/10.5837/bjc.2025.026>
47. Wang J., Feng J., Tse G., Zhai M., Huang Y., Zhou Q., et al. Prognostic Value of Plasma Big Endothelin-1 in Patients Hospitalized for Heart Failure. *Korean Circulation Journal*. 2025. Vol. 55, № 8. P. 705–717. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2024.0354>
48. Yang C., Zhu C.G., Guo Y.L., Wu N.Q., Dong Q., Xu R.X., et al. Prognostic Value of Plasma Endothelin-1 in Predicting Worse Outcomes in Patients with Prediabetes and Diabetes and Stable Coronary Artery Diseases. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2024. Vol. 48, № 5. P. 993–1002. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0410>
49. Dmour B.A., Costache A.D., Dmour A., Huzum B., Duca Ş.T., Chetran A., et al. Could Endothelin-1 Be a Promising Neurohormonal Biomarker in Acute Heart Failure? *Diagnostics*. 2023. Vol. 13, № 13. P. 2277. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132277>
50. Duangrat R., Parichatikanond W., Likitnukul S., Mangmool S. Endothelin-1 Induces Cell Proliferation and Myofibroblast Differentiation through the ETAR/Gaq/ERK Signaling Pathway in Human Cardiac Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 5. P. 4475. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054475>
51. Dmour B.A., Badescu M.C., Tuchiluş C., Cianga C.M., Constantinescu D., Dima N., et al. Can Endothelin-1 Help Address the Diagnostic and Prognostic Challenges in Multimorbid Acute Heart Failure Patients? *Life*. 2025. Vol. 15, № 4. P. 628. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15040628>
52. Cho D.H., Son J.W., Lee C.J., Choi J., Kim M.N., Lee J.H., et al. Prognostic value of short-term follow-up of multiple biomarkers after discharge in hospitalized patients with acute heart failure (POSTBIO-HF): rationale and study design. *International Journal of Heart Failure*. 2022. Vol. 4, № 2. P. 110–116. DOI: <https://doi.org/10.36628/ijhf.2022.0005>
53. Yeoh S.E., Docherty K.F., Campbell R.T., Jhund P.S., Hammarstedt A., Heerspink H.J.L., et al. Endothelin-1, Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction, and Effects of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF. *Circulation*. 2023. Vol. 147, № 22. P. 1670–1683. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063327>
54. Singh A., Bhatt K.S., Nguyen H.C., Frisbee J.C., Singh K.K. Endothelial-to-Mesenchymal Transition in Cardiovascular Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 11. P. 6180. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25116180>
55. Zaborska B., Sikora-Fraç M., Smarż K., Pilichowska-Paszkiel E., Budaj A., Sitkiewicz D., et al. The Role of Galectin-3 in Heart Failure – The Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Potential – Where Do We Stand? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 17. P. 13111. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>
56. Seropian I.M., Cassaglia P., Miksztołowicz V., González G.E. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1304735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1304735>
39. Yan CL, Grazette L. A review of biomarker and imaging monitoring to predict heart failure recovery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2023;10:1150336. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1150336>
40. Li C, Meng X, Wang L, Dai X. Mechanism of action of non-coding RNAs and traditional Chinese medicine in myocardial fibrosis: focus on the TGF- β /Smad signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1092148. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1092148>
41. Chen F, Lyu L, Xing C, Chen Y, Hu S, Wang M, et al. The pivotal role of TGF- β /Smad pathway in fibrosis pathogenesis and treatment. *Frontiers in Oncology*. 2025;15:Article 1649179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1649179>
42. Giarratana AO, Prendergast CM, Salvatore MM, Capaccione KM. TGF- β signaling: critical nexus of fibrogenesis and cancer. *Journal of Translational Medicine*. 2024;22(1):594. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05411-4>
43. Boichenko V, Noakes VM, Reilly-O'Donnell B, Luciani GB, Emanuelli C, Martelli F, Gorelik J. Circulating non-coding RNAs as indicators of fibrosis and heart failure severity. *Cells*. 2025;14(7):553. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells14070553>
44. Santos MC, Birkenfeld L, Pham T, Maier S, Paulus K, Ullemeyer L, et al. Angiotensin II-induced cardiac fibrosis and dysfunction are exacerbated by deletion of cGKI in pericardial myofibroblasts. *Clinical Science (London, England: 1979)*. 2025;139(11):507–26. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20241204>
45. Zhu J, Li Q, Sun Y, Zhang S, Pan R, Xie Y, et al. Insulin-like growth factor 1 receptor deficiency alleviates angiotensin II-induced cardiac fibrosis through the protein kinase B/extracellular signal-regulated kinase/nuclear factor- κ B pathway. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(18):e029631. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029631>
46. Kayyale AA, Timms P, Xiao HB. ACE inhibitors reduce the risk of myocardial fibrosis post-cardiac injury: a systematic review. *British Journal of Cardiology*. 2025;32(3):72–6. DOI: <https://doi.org/10.5837/bjc.2025.026>
47. Wang J, Feng J, Tse G, Zhai M, Huang Y, Zhou Q, et al. Prognostic value of plasma big endothelin-1 in patients hospitalized for heart failure. *Korean Circulation Journal*. 2025;55(8):705–17. DOI: <https://doi.org/10.4070/kcj.2024.0354>
48. Yang C, Zhu CG, Guo YL, Wu NQ, Dong Q, Xu RX, et al. Prognostic value of plasma endothelin-1 in predicting worse outcomes in patients with prediabetes and diabetes and stable coronary artery diseases. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2024;48(5):993–1002. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0410>
49. Dmour BA, Costache AD, Dmour A, Huzum B, Duca ŞT, Chetran A, et al. Could endothelin-1 be a promising neurohormonal biomarker in acute heart failure? *Diagnostics*. 2023;13(13):2277. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132277>
50. Duangrat R, Parichatikanond W, Likitnukul S, Mangmool S. Endothelin-1 induces cell proliferation and myofibroblast differentiation through the ETAR/Gaq/ERK signaling pathway in human cardiac fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(5):4475. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24054475>
51. Dmour BA, Badescu MC, Tuchiluş C, Cianga CM, Constantinescu D, Dima N, et al. Can endothelin-1 help address the diagnostic and prognostic challenges in multimorbid acute heart failure patients? *Life (Basel, Switzerland)*. 2025;15(4):628. DOI: <https://doi.org/10.3390/life15040628>
52. Cho DH, Son JW, Lee CJ, Choi J, Kim MN, Lee JH, et al. Prognostic value of short-term follow-up of multiple biomarkers after discharge in hospitalized patients with acute heart failure (POSTBIO-HF): rationale and study design. *International Journal of Heart Failure*. 2022;4(2):110–6. DOI: <https://doi.org/10.36628/ijhf.2022.0005>
53. Yeoh SE, Docherty KF, Campbell RT, Jhund PS, Hammarstedt A, Heerspink HJL, et al. Endothelin-1, outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction, and effects of dapagliflozin: findings from DAPA-HF. *Circulation*. 2023;147(22):1670–83. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063327>
54. Singh A, Bhatt KS, Nguyen HC, Frisbee JC, Singh KK. Endothelial-to-mesenchymal transition in cardiovascular pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6180. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25116180>
55. Zaborska B, Sikora-Fraç M, Smarż K, Pilichowska-Paszkiel E, Budaj A, Sitkiewicz D, et al. The role of galectin-3 in heart failure – the diagnostic, prognostic and therapeutic potential – where do we stand? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(17):13111. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241713111>
56. Seropian IM, Cassaglia P, Miksztołowicz V, González GE. Unraveling the role of galectin-3 in cardiac pathology and physiology. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1304735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1304735>

- ## Огляд літератури

- (HFrEF): The Way Forward in the Age of Proteomics. *Cureus*. 2025. Vol. 17, № 10. P. e94162. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.94162>
75. Tanaka H., Sun T., Kinashi H., Kamiya K., Yamaguchi M., Nobata H., et al. Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. 2022. Vol. 323, № 6. P. F654–F665. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00396.2021>
 76. Mohd Zawawi Z., Kalyanasundram J., Mohd Zain R., Thayan R., Basri D.F., Yap W.B. Prospective Roles of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) in COVID-19: Prognosis, Therapeutic and Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. Vol. 24, № 7. P. 6142. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076142>
 77. Ben-Baruch A. Tumor Necrosis Factor α : Taking a Personalized Road in Cancer Therapy. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 903679. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903679>
 78. Diaz Sanchez L., Sanchez-Aranguren L., Wang K., Spickett C.M., Griffiths H.R., Dias I.H.K. TNF- α -Mediated Endothelial Cell Apoptosis Is Rescued by Hydrogen Sulfide. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12, № 3. P. 734. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12030734>
 79. Dorn G.W.II. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling. *Cardiovascular Research*. 2009. Vol. 81, № 3. P. 465–473. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn243>
 80. Francisco J., Del Re D.P. Inflammation in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Underlying Mechanisms and Therapeutic Potential. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12, № 11. P. 1944. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12111944>
 81. Gillesberg F.S., Pehrsson M., Bay-Jensen A.C., Frederiksen P., Karsdal M., Deleuran B.W., et al. Regulation of fibronectin and collagens type I, III and VI by TNF- α , TGF- β , IL-13, and tofacitinib. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, № 1. P. 1087. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84151-3>
 82. Hu H., Huang J., Zhang S., Zhang B., Li W., Sun K. Tumor necrosis factor- α stimulation endothelial-to-mesenchymal transition during cardiac fibrosis via endothelin-1 signaling. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023. Vol. 37, № 9. P. e23411. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.23411>
 83. Cai K., Jiang H., Zou Y., Song C., Cao K., Chen S., et al. Programmed death of cardiomyocytes in cardiovascular disease and new therapeutic approaches. *Pharmacological Research*. 2024. Vol. 206. P. 107281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107281>
 84. Bialecka M., Dziedzicko V., Safranow K., Krzystolik A., Marciniowska Z., Chlubek D., et al. Could Tumor Necrosis Factor Serve as a Marker for Cardiovascular Risk Factors and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Early-Onset Coronary Artery Disease? *Diagnostics*. 2024. Vol. 14, № 4. P. 449. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040449>
 85. Taylor E.B., Hall J.E., Mouton A.J. Current anti-inflammatory strategies for treatment of heart failure: From innate to adaptive immunity. *Pharmacological Research*. 2025. Vol. 216. P. 107761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107761>
 86. Liu X., Wu W., Fang L., Liu Y., Chen W. TNF- α Inhibitors and Other Biologic Agents for the Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 922782. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922782>
 87. Chen S., Wang K., Fan Z., Zhou T., Li R., Zhang B., et al. Modulation of anti-cardiac fibrosis immune responses by changing M2 macrophages into M1 macrophages. *Molecular Medicine*. 2024. Vol. 30, № 1. P. 88. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00858-z>
 88. Froom Z.S.C.S., Callaghan N.I., Davenport Huyer L. Cellular crosstalk in fibrosis: Insights into macrophage and fibroblast dynamics. *The Journal of Biological Chemistry*. 2025. Vol. 301, № 6. P. 110203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110203>
 89. Li X., Li R., You N., Zhao X., Li J., Jiang W. Butyric Acid Ameliorates Myocardial Fibrosis by Regulating M1/M2 Polarization of Macrophages and Promoting Recovery of Mitochondrial Function. *Frontiers in Nutrition*. 2022. Vol. 9. P. 875473. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.875473>
 90. Zhou M.M., Li D.W., Xu L., Kong B., Tang Y.H., Huang H., et al. Propionate alleviated post-infarction cardiac dysfunction by macrophage polarization in a rat model. *International Immunopharmacology*. 2023. Vol. 115. P. 109618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109618>
 91. Wang Y., Zhang Y., Li J., Li C., Zhao R., Shen C., et al. Hypoxia Induces M2 Macrophages to Express VSIG4 and Mediate Cardiac Fibrosis After Myocardial Infarction. *Theranostics*. 2023. Vol. 13, № 7. P. 2192–2209. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.78736>
 92. Li R., Hanna A., Huang S., Hernandez S.C., Tuleta I., Kubota A., et al. Macrophages in the infarcted heart acquire a fibrogenic phenotype, expressing matricellular proteins, but do not undergo fibroblast conversion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2024. Vol. 196. P. 152–167. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.07.010>
 93. Liu Y., Chen J., Xiong J., Hu J.Q., Yang L.Y., Sun Y.X., et al. Potential cardiac-derived exosomal miRNAs involved in cardiac (HFrEF): The Way Forward in the Age of Proteomics. *Cureus*. 2025;17(10):e94162. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.94162>
 75. Tanaka H., Sun T., Kinashi H., Kamiya K., Yamaguchi M., Nobata H., et al. Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice. *American Journal of Physiology: Renal Physiology*. 2022;323(6):F654–65. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00396.2021>
 76. Mohd Zawawi Z., Kalyanasundram J., Mohd Zain R., Thayan R., Basri DF., Yap WB. Prospective roles of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in COVID-19: prognosis, therapeutic and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(7):6142. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24076142>
 77. Ben-Baruch A. Tumor necrosis factor α : taking a personalized road in cancer therapy. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:903679. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903679>
 78. Diaz Sanchez L., Sanchez-Aranguren L., Wang K., Spickett CM., Griffiths HR., Dias IHK. TNF- α -mediated endothelial cell apoptosis is rescued by hydrogen sulfide. *Antioxidants*. 2023;12(3):734. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12030734>
 79. Dorn GW 2nd. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling. *Cardiovascular Research*. 2009;81(3):465–73. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn243>
 80. Francisco J., Del Re DP. Inflammation in myocardial ischemia/reperfusion injury: underlying mechanisms and therapeutic potential. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2023;12(11):1944. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12111944>
 81. Gillesberg FS, Pehrsson M, Bay-Jensen AC, Frederiksen P, Karsdal M, Deleuran BW, et al. Regulation of fibronectin and collagens type I, III and VI by TNF- α , TGF- β , IL-13, and tofacitinib. *Scientific Reports*. 2025;15(1):1087. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84151-3>
 82. Hu H, Huang J, Zhang S, Zhang B, Li W, Sun K. Tumor necrosis factor- α stimulation endothelial-to-mesenchymal transition during cardiac fibrosis via endothelin-1 signaling. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2023;37(9):e23411. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.23411>
 83. Cai K, Jiang H, Zou Y, Song C, Cao K, Chen S, et al. Programmed death of cardiomyocytes in cardiovascular disease and new therapeutic approaches. *Pharmacological Research*. 2024;206:107281. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107281>
 84. Bialecka M, Dziedzicko V, Safranow K, Krzystolik A, Marciniowska Z, Chlubek D, et al. Could tumor necrosis factor serve as a marker for cardiovascular risk factors and left ventricular hypertrophy in patients with early-onset coronary artery disease? *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2024;14(4):449. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040449>
 85. Taylor EB, Hall JE, Mouton AJ. Current anti-inflammatory strategies for treatment of heart failure: from innate to adaptive immunity. *Pharmacological Research*. 2025;216:107761. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107761>
 86. Liu X, Wu W, Fang L, Liu Y, Chen W. TNF- α inhibitors and other biologic agents for the treatment of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:922782. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.922782>
 87. Chen S, Wang K, Fan Z, Zhou T, Li R, Zhang B, et al. Modulation of anti-cardiac fibrosis immune responses by changing M2 macrophages into M1 macrophages. *Molecular Medicine*. 2024;30(1):88. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00858-z>
 88. Froom ZSCS, Callaghan NI, Davenport Huyer L. Cellular crosstalk in fibrosis: insights into macrophage and fibroblast dynamics. *The Journal of Biological Chemistry*. 2025;301(6):110203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110203>
 89. Li X, Li R, You N, Zhao X, Li J, Jiang W. Butyric acid ameliorates myocardial fibrosis by regulating M1/M2 polarization of macrophages and promoting recovery of mitochondrial function. *Frontiers in Nutrition*. 2022;9:875473. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.875473>
 90. Zhou MM, Li DW, Xu L, Kong B, Tang YH, Huang H, Liu Y. Propionate alleviated post-infarction cardiac dysfunction by macrophage polarization in a rat model. *International Immunopharmacology*. 2023;115:109618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109618>
 91. Wang Y, Zhang Y, Li J, Li C, Zhao R, Shen C, Liu W, Rong J, Wang Z, Ge J, Shi B. Hypoxia induces M2 macrophages to express VSIG4 and mediate cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Theranostics*. 2023;13(7):2192–209. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.78736>
 92. Li R, Hanna A, Huang S, Hernandez SC, Tuleta I, Kubota A, Humeres C, Chen B, et al. Macrophages in the infarcted heart acquire a fibrogenic phenotype, expressing matricellular proteins, but do not undergo fibroblast conversion. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2024;196:152–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2024.07.010>
 93. Liu Y, Chen J, Xiong J, Hu JQ, Yang LY, Sun YX, et al. Potential cardiac-derived exosomal miRNAs involved

- healing and remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury. *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14, № 1. P. 24275. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75517-8>
94. de Mello A.S., Ferguson B.S., Shebs-Maurine E.L., Giotto F.M. MicroRNA Biogenesis, Gene Regulation Mechanisms, and Availability in Foods. *Non-Coding RNA*. 2024. Vol. 10, № 5. P. 52. DOI: <https://doi.org/10.3390/ncrna10050052>
95. Improtta-Caria A.C., Rodrigues L.F., Joaquim V.H.A., De Sousa R.A.L., Fernandes T., Oliveira E.M. MicroRNAs regulating signaling pathways in cardiac fibrosis: potential role of the exercise training. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2024. Vol. 326, № 3. P. H497–H510. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00410.2023>
96. Mollajan E., Yazdani S., Ghasemzadeh M., Mozhgani S. H. miR-21 in cardiovascular disease: new insights and emerging therapeutic potential. *Discover Applied Sciences*. 2025. Vol. 7. P. 447. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42452-025-06888-4>
97. Zhang X., McLendon J.M., Peck B.D., Chen B., Song L.S., Boudreau R.L. Modulation of miR-29 influences myocardial compliance likely through coordinated regulation of calcium handling and extracellular matrix. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*. 2023. Vol. 34. P. 102081. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.102081>
98. Kramna D., Riedlova P., Jirik V. MicroRNAs as a Potential Biomarker in the Diagnosis of Cardiovascular Diseases. *Medicina*. 2023. Vol. 59, № 7. P. 1329. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59071329>
99. Cappucci I.P., Tremoli E., Zavan B., Ferroni L. Circulating Extracellular Vesicles in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, № 14. P. 6817. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26146817>
100. Feng Y., Wang Y., Li L., Yang Y., Tan X., Chen T. Exosomes Induce Crosstalk Between Multiple Types of Cells and Cardiac Fibroblasts: Therapeutic Potential for Remodeling After Myocardial Infarction. *International Journal of Nanomedicine*. 2024. Vol. 19. P. 10605–10621. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S476995>
101. Chumakova O.S., Merzhina E.A. Circulating microRNA as promising biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy: can advanced cardiac magnetic resonance unlock new insights in research? *Experimental Biology and Medicine*. 2024. Vol. 249. P. 10334. DOI: <https://doi.org/10.3389/ebm.2024.10334>
102. Schwarz G., Ren X., Xie W., Guo H., Jiang Y., Zhang J. Engineered exosomes: a promising drug delivery platform with therapeutic potential. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2025. Vol. 12. P. 1583992. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1583992>
103. Meier C., Eisenblätter M., Gielen S. Myocardial Late Gadolinium Enhancement (LGE) in Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR) – An Important Risk Marker for Cardiac Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024. Vol. 11, № 2. P. 40. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd11020040>
104. Fernandez-Badillo V., Serrano-Roman J., Antonio-Villa N.E., Cabello-Ganem A., Espejel-Guzman A., Torres-Araujo L.V., et al. Assessment of Left Ventricular Myocardial Fibrosis in Adult Patients With Ebstein Anomaly: A Retrospective Cohort Study Based on Cardiac Magnetic Resonance and Histopathological Samples. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2023. Vol. 16, № 5. P. e015011. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.015011>
105. Zhang H., Yang W., Zhou D., Wang Y., Zhu L., Jiang M., et al. Prognostic Value of Myocardial T1 Mapping and Extracellular Volume Fraction in Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2025. Vol. 18, № 11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.06.017>
106. Gonçalves T., Garot J., Toupin S., Bousson V., Sanguinetti F., Akodad M., et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement granularity in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *European Radiology*. 2025. Vol. 35, № 8. P. 4699–4710. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11404-8>
107. Aquaro G.D., Todiere G., Barison A., Grigoratos C., Parisella M.L., Adami M., et al. Prognostic Role of the Progression of Late Gadolinium Enhancement in Hypertrophic Cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2024. Vol. 211. P. 199–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.11.003>
108. Al-Sadawi M., Aslam F., Tao M., Fan R., Singh A., Rashba E. Association of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance with mortality, ventricular arrhythmias, and heart failure in patients with nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm O2*. 2023. Vol. 4, № 4. P. 241–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2023.01.001>
109. Zhao X., Zhang L., Wang L., Zhang W., Song Y., Zhao X., et al. Magnetic resonance imaging quantification of left ventricular mechanical dispersion and scar heterogeneity optimize risk stratification after myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025. Vol. 25, № 1. P. 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04451-4>
- in cardiac healing and remodeling after myocardial ischemia-reperfusion injury. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24275. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75517-8>
94. de Mello AS, Ferguson BS, Shebs-Maurine EL, Giotto FM. MicroRNA biogenesis, gene regulation mechanisms, and availability in foods. *Non-Coding RNA*. 2024;10(5):52. DOI: <https://doi.org/10.3390/ncrna10050052>
95. Improtta-Caria AC, Rodrigues LF, Joaquim VHA, De Sousa RAL, Fernandes T, Oliveira EM. MicroRNAs regulating signaling pathways in cardiac fibrosis: potential role of the exercise training. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2024;326(3):H497–510. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00410.2023>
96. Mollajan E, Yazdani S, Ghasemzadeh M, Mozhgani SH. miR-21 in cardiovascular disease: new insights and emerging therapeutic potential. *Discover Applied Sciences*. 2025;7:447. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42452-025-06888-4>
97. Zhang X, McLendon JM, Peck BD, Chen B, Song LS, Boudreau RL. Modulation of miR-29 influences myocardial compliance likely through coordinated regulation of calcium handling and extracellular matrix. *Molecular Therapy. Nucleic Acids*. 2023;34:102081. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2023.102081>
98. Kramna D, Riedlova P, Jirik V. MicroRNAs as a potential biomarker in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2023;59(7):1329. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59071329>
99. Cappucci IP, Tremoli E, Zavan B, Ferroni L. Circulating extracellular vesicles in cardiovascular disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(14):6817. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26146817>
100. Feng Y, Wang Y, Li L, Yang Y, Tan X, Chen T. Exosomes induce crosstalk between multiple types of cells and cardiac fibroblasts: therapeutic potential for remodeling after myocardial infarction. *International Journal of Nanomedicine*. 2024;19:10605–21. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S476995>
101. Chumakova OS, Merzhina EA. Circulating microRNA as promising biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy: can advanced cardiac magnetic resonance unlock new insights in research? *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*. 2024;249:10334. DOI: <https://doi.org/10.3389/ebm.2024.10334>
102. Schwarz G, Ren X, Xie W, Guo H, Jiang Y, Zhang J. Engineered exosomes: a promising drug delivery platform with therapeutic potential. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2025;12:1583992. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1583992>
103. Meier C, Eisenblätter M, Gielen S. Myocardial late gadolinium enhancement (LGE) in cardiac magnetic resonance imaging (CMR) – an important risk marker for cardiac disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2024;11(2):40. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd11020040>
104. Fernandez-Badillo V, Serrano-Roman J, Antonio-Villa NE, Cabello-Ganem A, Espejel-Guzman A, Torres-Araujo LV, et al. Assessment of left ventricular myocardial fibrosis in adult patients with Ebstein anomaly: a retrospective cohort study based on cardiac magnetic resonance and histopathological samples. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2023;16(5):e015011. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.122.015011>
105. Zhang H, Yang W, Zhou D, Wang Y, Zhu L, Jiang M, et al. Prognostic value of myocardial T1 mapping and extracellular volume fraction in heart failure: a meta-analysis. *JACC. Cardiovascular Imaging*. 2025;18(11). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2025.06.017>
106. Gonçalves T, Garot J, Toupin S, Bousson V, Sanguinetti F, Akodad M, et al. Prognostic impact of late gadolinium enhancement granularity in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *European Radiology*. 2025;35(8):4699–710. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00330-025-11404-8>
107. Aquaro GD, Todiere G, Barison A, Grigoratos C, Parisella ML, Adami M, et al. Prognostic role of the progression of late gadolinium enhancement in hypertrophic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2024;211:199–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.11.003>
108. Al-Sadawi M, Aslam F, Tao M, Fan R, Singh A, Rashba E. Association of late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance with mortality, ventricular arrhythmias, and heart failure in patients with nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm O2*. 2023;4(4):241–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2023.01.001>
109. Zhao X, Zhang L, Wang L, Zhang W, Song Y, Zhao X, et al. Magnetic resonance imaging quantification of left ventricular mechanical dispersion and scar heterogeneity optimize risk stratification after myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2025;25(1):2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-04451-4>

110. Karamah M., Meir K., Qadan A., Pappo O., Cohen D., Durst R., et al. Endomyocardial biopsy in clinical practice: the diagnostic yield and insights from a 5-year single-center experience. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2025. Vol. 84. P. 22–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.03.004>
111. Nakayama T., Ogo K.O., Sugano Y., Yokokawa T., Kanamori H., Ikeda Y., et al. Clinical impact of combined assessment of myocardial inflammation and fibrosis using myocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy: a multicentre, retrospective cohort study. *Open Heart*. 2025. Vol. 12, № 1. P. e003250. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003250>
112. Li ZP, Li GL, Wang YN, Yang H, Wang LY, Cui GL, Miao K, Jiang JG. Endomyocardial biopsy: short- and long-term safety in myocarditis patients. *Cardiology*. 2025. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000543593>
113. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *European Heart Journal*. 2025. Vol. 46, № 40. P. 3952–4041. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>
110. Karamah M, Meir K, Qadan A, Pappo O, Cohen D, Durst R, Amir O, Asleh R. Endomyocardial biopsy in clinical practice: the diagnostic yield and insights from a 5-year single-center experience. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2025;84:22–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2024.03.004>
111. Nakayama T, Ogo KO, Sugano Y, Yokokawa T, Kanamori H, Ikeda Y, et al. Clinical impact of combined assessment of myocardial inflammation and fibrosis using myocardial biopsy in patients with dilated cardiomyopathy: a multicentre, retrospective cohort study. *Open Heart*. 2025;12(1):e003250. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003250>
112. Li ZP, Li GL, Wang YN, Yang H, Wang LY, Cui GL, Miao K, Jiang JG. Endomyocardial biopsy: short- and long-term safety in myocarditis patients. *Cardiology*. 2025;1–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000543593>
113. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *European Heart Journal*. 2025;46(40):3952–4041. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>

Обмеження дослідження

Автори свідомо зазначають, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо визначеними межами тематики, часових інтервалів і типів досліджень, так і доступністю релевантних джерел у відкритому доступі. Пошукова стратегія охоплювала бази даних Scopus, Web of Science та Cochrane Library за 2021–2025 роки. Пошук та ідентифікацію релевантних наукових і науково-практичних праць, зокрема результатів метааналізів, оглядів літератури та практичних настанов, проводили за допомогою пошукових систем ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/> та PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> із періодом індексації з 2020 по 2025 роки, із залученням публікацій англійською мовою. До аналізу включено роботи, що відрізнялися за дизайном (експериментальні, клінічні, трансляційні та оглядові дослідження) і методологічною якістю. У частині джерел виявлено підвищений ризик систематичних похибок, обмежений розмір вибірки або відсутність стандартизованих критеріїв оцінки фіброзу, що знижує внутрішню валідність отриманих результатів і ускладнює їх екстраполяцію на інші популяції та клінічні контексти.

З метою мінімізації зазначених обмежень застосовано незалежний подвійний відбір джерел і вилучення даних, а також розширені комбінації ключових слів і логічних операторів (зокрема «myocardial fibrosis», «cardiac remodeling», «biochemical markers», «microRNA», «galectin-3», «TGF-β», «cardiac MRI», «extracellular volume» тощо). Такий підхід дозволив підвищити повноту охоплення актуальних доказових даних щодо біохімічних, епігенетичних та візуалізаційних маркерів фіброзу міокарда, водночас визнаючи, що наведені висновки потребують подальшої верифікації у великомасштабних проспективних дослідженнях.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними напрямками подальших досліджень є поглиблення розуміння можливих молекулярних і клітинних механізмів фіброзу міокарда, зокрема ролі TGF-β, ангіотензину II, ендотеліну-1, галектину-3, імунізапальних чинників та епігенетичних регуляторів (мікроРНК, екзосоми) у активації фіброblastів і колагеногенезі. Особливої уваги заслуговує стандартизація та валідація мультипанельних діагностичних підходів, що поєднують колагенові пептиди, показники MMP/TIMP і галектину-3 з параметрами кардіо-MPT (LGE, T1-картування), визначення їх клінічно значущих порогових значень та встановлення прогностичної цінності. Перспективним напрямком на нашу думку є створення певних біофізичних та обчислювальних моделей ремоделювання тканини міокарда, які відображають зв'язок між лабораторними біомаркерами фіброзу, структурними змінами серця і клінічними подіями

Limitations of the study

The authors consciously acknowledge that the limitations of this review are determined by the predefined scope of the topic, temporal intervals, and types of studies, as well as by the availability of relevant sources in open access. The search strategy covered the databases Scopus, Web of Science, and Cochrane Library for the years 2021–2025. The search and identification of relevant scientific and scientific-practical publications, including meta-analyses, literature reviews, and clinical guidelines, were conducted using the search systems ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) and PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), covering the indexing period from 2020 to 2025 and including publications written in English. The analysis encompassed studies differing in design (experimental, clinical, translational, and review studies) and methodological quality. Some of the included sources demonstrated an increased risk of systematic bias, limited sample sizes, or the absence of standardized criteria for fibrosis assessment, which may reduce the internal validity of the obtained results and limit their generalizability to other populations and clinical contexts.

To minimize these limitations, an independent double selection and data extraction process was applied, along with the use of extended combinations of keywords and logical operators (including «myocardial fibrosis», «cardiac remodeling», «biochemical markers», «microRNA», «galectin-3», «TGF-β», «cardiac MRI», «extracellular volume», and others). This approach enhanced the comprehensiveness of the current evidence base regarding biochemical, epigenetic, and imaging markers of myocardial fibrosis, while recognizing that the presented conclusions require further verification in large-scale prospective studies.

Prospects for further research

Promising areas for further research include deepening our understanding of the possible molecular and cellular mechanisms of myocardial fibrosis, in particular the role of TGF-β, angiotensin II, endothelin-1, galectin-3, immunoinflammatory factors, and epigenetic regulators (microRNAs, exosomes) in fibroblast activation and collagenogenesis. Special attention should be paid to the standardisation and validation of multi-panel diagnostic approaches that combine collagen peptides, MMP/TIMP and galectin-3 indicators with cardio-MRI parameters (LGE, T1 mapping), the determination of their clinically significant threshold values and the establishment of their prognostic value. In our opinion, a promising direction is the creation of specific biophysical and computational models of myocardial tissue remodelling that reflect the relationship between laboratory biomarkers of fibrosis, structural changes in the heart, and clinical

та дозволяють прогнозувати зворотність фіброзоутворення. Крім того, важливим є вивчення імовірних можливостей фармакологічної корекції виявлених змін (антагоністи альдостерону, інгібітори рецепторів ангіотензину та неприлизину, інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози, таргетні підходи до TGF- β /ET-1/Gal-3) із оцінкою як сурогатних, так і «жорстких» кінцевих точок спостереження.

Конфлікт інтересів

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

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіковані 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 використання інструментів генеративного штучного інтелекту 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 редагування та перекладу тексту, оформлення списку використаних джерел відповідно до вимог. 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.

Первинні дані та матеріали

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація (історія 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.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом ініціативної планової науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я

events and allow predicting the reversibility of fibrosis formation. In addition, it is important to study the possible pharmacological correction of the identified changes (aldosterone antagonists, angiotensin and neprilysin receptor inhibitors, sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors, targeted approaches to TGF- β /ET-1/Gal-3) with the assessment of both surrogate and «hard» endpoints.

Conflict of interest

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

Ethics statement

The authors of the manuscript expressly declare that the manuscript was prepared exclusively on the basis of publicly available scientific sources. The work does not use personalised patient data or the results of primary clinical or preclinical studies. Therefore, approval from a bioethics committee was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and international ethical standards, in particular the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript deliberately acknowledge the use of generative artificial intelligence tools in the preparation of this manuscript. In accordance with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), under full human supervision, tasks were delegated for editing and translating the text and formatting the list of references in accordance with the requirements. ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 version) was used for this purpose. All results obtained using this tool were carefully checked, edited, and approved by the authors, who bear full responsibility for the content and conclusions of the publication. Generative artificial intelligence tools are not listed as authors and are not responsible for the final results. This declaration does not apply to the use of basic grammar, spelling or reference checking tools.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that primary medical documentation (medical records, outpatient cards, examination reports, results of laboratory and instrumental studies of specific patients) and statistical databases were not used in the work. All statements and generalisations are supported by references to primary sources, which are available in the public domain or through scientific library resources.

Funding information

The article is a part of the initiated research work of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine,

України «Особливості поєднаного перебігу захворювань внутрішніх органів: механізми взаємообтяження та шляхи фармакологічної корекції», номер державної реєстрації 0124U002435, термін виконання: 2024–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, доктор медичних наук, професор О.С. Хухліна.

«Features of the comorbid course of internal organ diseases: mechanisms of mutual aggravation and ways of pharmacological correction», state registration number 0124U002435, 2024–2028, supervisor – head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Doctor of Medical Sciences, Professor O.S. Khukhlina.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Павлюкович Наталія Дмитрівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Фастівська, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58000;

e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua

моб.: +38 (050) 951-25-91

Внесок автора: формулювання мети роботи, концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, формулювання висновків, остаточне затвердження статті.

Павлюкович Олександр Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри судової медицини та медичного правознавства Буковинського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Кишинівська, буд. 2, м. Чернівці, Україна, 58000;

e-mail: olexandr.pavlyukovich@gmail.com

моб.: +38 (050) 920-05-26

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у написанні тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pavliukovich Nataliia Dmytrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Fastivska Str., Chernivtsi, Ukraine, 58000;

e-mail: natasha.pavlyukovich@bsmu.edu.ua

tel.: +38 (050) 951-25-91

Author's contribution: formulation of the research objective, concept and design, data collection, writing of the article, formulation of conclusions, final approval of the article.

Pavliukovich Oleksandr Vasyliovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Forensic Medicine and Medical Law of the Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 2 Kyshynivska Str., Chernivtsi, Ukraine, 58000;

e-mail: olexandr.pavlyukovich@gmail.com

tel.: +38 (050) 920-05-26

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, participation in writing the text of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
17.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>
УДК: 616.5-005.98-031.84-02-036



Локальні набряки шкіри: причини і механізми розвитку

Недельська С.М., <https://orcid.org/0000-0002-4366-3723>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
Ярцева Д.О., <https://orcid.org/0000-0002-8185-466X>, e-mail: doc_yartseva@i.ua
Кряжев О.В., <https://orcid.org/0000-0003-4258-975X>, e-mail: kryajev76@gmail.com
Самохін І.В., <https://orcid.org/0000-0001-7644-1046>, e-mail: siv317.n@gmail.com
Мазур В.І., <https://orcid.org/0000-0001-9811-6850>, e-mail: viktori9mazur@gmail.com
Кляцька Л.І., <https://orcid.org/0000-0002-0941-7852>, e-mail: kljatska2016@gmail.com
Лямцева О.В., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com
Федосєєва О.С., <https://orcid.org/0009-0007-9171-981X>, e-mail: Lenacheery986@gmail.com

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

Localized skin edema: etiologies and mechanisms of development

Nedelska S.M., <https://orcid.org/0000-0002-4366-3723>, e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
Yartseva D.O., <https://orcid.org/0000-0002-8185-466X>, e-mail: doc_yartseva@i.ua
Kriazhev O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4258-975X>, e-mail: kryajev76@gmail.com
Samokhin I.V., <https://orcid.org/0000-0001-7644-1046>, e-mail: siv317.n@gmail.com
Mazur V.I., <https://orcid.org/0000-0001-9811-6850>, e-mail: viktori9mazur@gmail.com
Kliatska L.I., <https://orcid.org/0000-0002-0941-7852>, e-mail: kljatska2016@gmail.com
Liamtseva O.V., <https://orcid.org/0009-0003-5479-5953>, e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com
Fedosieieva O.S., <https://orcid.org/0009-0007-9171-981X>, e-mail: Lenacheery986@gmail.com

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

Ключові слова:

локальні набряки шкіри, ангіоедема, мастоцити, гістамін, брадикінін, калікреїн-кінінова система.

Для кореспонденції:

Ярцева Дар'я Олександрівна
Запорізький державний медико-фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра факультетської педіатрії;
вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua

© Недельська С.М., Ярцева Д.О.,
Кряжев О.В., Самохін І.В., Мазур В.І.,
Кляцька Л.І., Лямцева О.В.,
Федосєєва О.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Локальні набряки шкіри є поширеним проявом у практиці алерголога, дерматолога та сімейного лікаря. Етіопатогенетично – це гетерогенна група станів, де однаковий фенотип може мати принципово різну природу і клініцист має розуміти механізми набряку у конкретного пацієнта.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані (2020–2025 рр.) щодо етіології та патогенезу локальних набряків шкіри, що доступні для пошуку українською та англійською мовами.

Матеріали та методи. Огляд літератури виконаний в форматі нарративного огляду з використанням баз даних PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та українських фахових журналів (період 01.2020–09.2025; мови: українська, англійська). Критерії включення: огляди, оригінальні дослідження, настанови European Academy of Allergy and Clinical Immunology/World Allergy Organization (EAACI/WAO), консенсузи та клінічні випадки, що стосуються причин/механізмів ангіонабряку (локального набряку шкіри).

Результати. Механізм розвитку локальних набряків шкіри зводиться до двох патогенетичних моделей: гістамінергічної (мастоцитарної, опосередкованої медіаторами опасистих клітин) та брадикінінергічної. Для першої характерні активація мастоцитів (імунологічна (IgE-залежна та IgE-незалежна) і неімунологічна), дегрануляція з вивільненням преформованих та вторинних медіаторів. Для другої ключовими є дисбаланс калікреїн-кінінової системи та системи комплемента (внаслідок генетичних дефектів (SERPING1, F12, PLG і інших) та набутих станів (аутоімунні, околімфопрліферативні захворювання, вплив медикаментів)). В обох моделях провідним є зростання мікросудинної проникності за законом Франка–Старлінга і визначальна роль ендотеліального глікокаліксу та лімфатичного дренажу у резолюції набряку.

Висновки. Розмежування мастоцитарного та брадикінінергічного механізмів на рівні тригерів та молекулярних подій є ключем до інтерпретації фенотипів, що дозволить клініцисту диференційовано підходити до призначення терапії

та спостереження за пацієнтом, а також закладає основу для подальших робіт з діагностики та таргетної терапії. Відмінності фенотипів базуються на комбінації відповіді на антигістамінні препарати та характеристиках самого набряку.

Для цитування:

Недельська С.М., Ярцева Д.О., Кряжев О.В., Самохін І.В., Мазур В.І., Кляцька Л.І., Лямцева О.В., Федосєєва О.С. Локальні набряки шкіри: причини і механізми розвитку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1084-1100. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>

Keywords:

localized skin edema, angioedema, mast cells, histamine, bradykinin, kallikrein-kinin system, endothelial barrier function, contact system activation.

For correspondence:

Yartseva Dariia Oleksandrivna
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Faculty Pediatrics;
28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua

© Nedelska S.M., Yartseva D.O.,
Kriazhev O.V., Samokhin I.V., Mazur V.I.,
Kliatska L.I., Liantseva O.V.,
Fedosiieva O.S., 2025

ABSTRACT

Background. Localized skin edema is a common presentation in the practices of allergists, dermatologists, and family physicians. From an etiopathogenetic perspective, it represents a heterogeneous group of conditions in which an identical phenotype may arise from fundamentally different mechanisms. Identifying the operative mechanism in each patient is crucial for appropriate evaluation and targeted management.

Purpose – to synthesize contemporary evidence (2020–2025) on the etiologies and pathogenesis of localized skin edema available in Ukrainian- and English-language sources.

Materials and Methods. Narrative literature review using PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Ukrainian specialty journals (01.2020–09.2025; languages: Ukrainian and English). Inclusion criteria: reviews, original studies, EAACI/WAO guidelines, consensus statements, and case reports addressing causes/mechanisms of angioedema (localized skin edema).

Results. The development of localized skin edema converges on two mechanistic models: histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated. The former features mast-cell activation (immunologic-IgE-dependent and IgE-independent-and non-immunologic), degranulation with release of preformed and secondary mediators. The latter is driven by dysregulation of the kallikrein-kinin system and the complement system due to genetic defects (*SERPING1*, *F12*, *PLG*, and others) and acquired conditions (autoimmune and lymphoproliferative disorders, medication effects). In both models, the principal event is increased microvascular permeability within the (revised) Starling framework, with a decisive role of the endothelial glycocalyx and lymphatic drainage in edema resolution.

Conclusions. Distinguishing mast cell-driven and bradykinin-mediated mechanisms at the levels of triggers and molecular events is key for phenotypic interpretation, enabling clinicians to tailor therapy and follow-up, and laying the groundwork for subsequent work on diagnostics and targeted treatment. Uniquely, the review considers not only the causes of localized skin edema but also the mechanisms underlying its resolution.

For citation:

Nedelska SM, Yartseva DO, Kriazhev OV, Samokhin IV, Mazur VI, Kliatska LI, Liantseva OV, Fedosiieva OS. Localized skin edema: etiologies and mechanisms of development. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1084-1100. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-10>

ВСТУП

Локальні набряки шкіри є поширеним проявом у практиці алерголога, дерматолога, педіатра та сімейного лікаря. Попри видиму простоту симптома, етіопатогенетично – це гетерогенна група станів, де однаковий фенотип (обмежене набухання шкіри/слизових) може мати принципово різну природу [1, 2]. В міжнародній класифікації захворювань 10-го перегляду (МКХ-10) використовуються коди T78.3 та D84.1 для позначення набутих та спадкових форм відповідно, але на практиці кодування IgE-залежного набряку залишається зоною відповідальності лікаря, оскільки МКХ-10 вже не відповідає сучасним класифікаціям хвороб. Рекомендації міжнародних алергологічних товариств (EAACI/WAO) пропонують застосовувати уніфікований термін *angioedema* (ангіонабряк) як найбільш точний, проте остаточна номенклатура залишається дискусійною [1, 3]. Важливо відрізнити

INTRODUCTION

Localized skin edema is a common presentation in the practice of allergists, dermatologists, pediatricians and family physicians. Despite the apparent simplicity of the symptom, from an etiopathogenetic standpoint it represents a heterogeneous group of conditions in which the same phenotype (limited swelling of the skin and/or mucosa) can have fundamentally different causes [1, 2]. In the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), codes T78.3 and D84.1 are used to denote acquired and hereditary forms, respectively. But in practice, the coding of IgE-dependent edema remains the responsibility of the physician, since ICD-10 no longer corresponds to modern disease classifications. Current recommendations of international allergy societies (EAACI/WAO) advocate the unified term *angioedema* as the most precise descriptor, although final nomenclature remains a matter of debate [1, 3].

локальні набряки від генералізованих, адже в перших домінують локальні зміни мікросудинної проникності й лімфатичного кліренсу і, відповідно, вони розвиваються за іншими етіопатогенетичними принципами [4, 5]. Складність встановлення діагнозу, призначення лікування і розуміння прогнозу пацієнта зумовлена різноманітністю причин та механізмів розвитку, оскільки один і той самий стимул (наприклад, вплив нестероїдних протизапальних препаратів) може мати різні патогенетичні шляхи. Дебют спадкових форм набряків може відбуватись у дорослому віці, а маніфестація медикаментозно-опосередкованого набряку проявляється через декілька місяців або років після початку прийому пацієнтом відповідних ліків. Поширення ксенобіотиків в оточуючому людину середовищі призводить до змін імунної відповіді системно та локально, внаслідок чого класичне поняття «алергія», коли нею вважались хвороби з IgE-залежним механізмом, вже не працює. Всі ці особливості спонукають шукати інформацію, яка постійно оновлюється і відповідає сучасним викликам.

Мета роботи – синтезувати дані 2020–2025 рр. щодо причин і механізмів локальних набряків шкіри з балансом українських та міжнародних джерел, що дасть змогу науковцям і клініцистам краще зрозуміти природу цього стану і поліпшити допомогу пацієнтам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд підготовано у форматі нарративного літературного огляду з елементами прозорого відтворення пошуку (PRISMA-lite). Протокол не реєструвався, оскільки метою було синтезувати сучасні дані за останні 5 років (період з 1 січня 2020 року по 30 вересня 2025 року) про етіологію та патогенез локальних набряків шкіри. Для аналізу використані такі джерела: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar; українські фахові журнали; настанови EAACI/WAO та документи Міністерства охорони здоров'я України [3, 6].

Для історичного огляду використовувалися окремі джерела більш ранніх років, якщо вони мали фундаментальне значення (наприклад, оригінальний опис закону Франка-Старлінга чи класичні статті з опису спадкового ангіоневротичного набряку) [4, 7]. Використані мови джерел – англійська і українська.

Приклади ключових пошукових запитів (булева логіка) англійською і українськи відповідники:

– («localized skin edema» OR angioedema) AND (histamine OR histaminergic OR mast cell* OR MRGPRX2) AND (mechanism* OR pathogenesis)
– (angioedema OR «bradykinin-mediated») AND (kallikrein OR «contact system» OR «C1 inhibitor» OR SERPING1 OR F12 OR PLG OR ANGPT1) AND (mechanism* OR pathogenesis)
– (endothelial AND (glycocalyx OR «VE-cadherin» OR «claudin-5» OR caveolin OR transcytosis)) AND (permeability OR «Starling»)
– (dietary histamine OR «histamine intolerance» OR DAO) AND (skin OR edema)

It is important to distinguish localized edema from generalized one, as the former is driven predominantly by local increases in microvascular permeability and alterations in lymphatic clearance and therefore develops according to different etiopathogenetic principles [4, 5]. The complexity of making a diagnosis, prescribing treatment and understanding the patient's prognosis is due to the heterogeneity of the causes and mechanisms of development, since the same stimulus (for example, the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs) can have different pathogenetic pathways. The debut of hereditary forms of edema can occur in adulthood, and the manifestation of drug-mediated edema can appear several months or years after the patient starts taking the appropriate medications. The spread of xenobiotics in the human environment leads to changes in the systemic and local immune response, as a result of which the classic concept of «allergy», when diseases with an IgE-dependent mechanism were considered, no longer works. All these features encourage us to look for information that is constantly updated and meets modern challenges.

Objective – is to synthesize 2020–2025 data on the causes and mechanisms of localized skin edema, balancing Ukrainian and international sources to help researchers and clinicians better understand the condition and improve patient care.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

This review was conducted as a narrative literature review with elements that enable transparent reproducibility of the search (PRISMA-lite). Protocol was not register, as the objective was to synthesize contemporary evidence from the last five years – January 1, 2020 to September 30, 2025 – on the etiologies and pathogenesis of localized skin edema. Sources consulted included PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Ukrainian specialty journals, EAACI/WAO guidelines, and documents of the Ministry of Health of Ukraine [3, 6].

For historical context, selected earlier publications were included when foundational (e.g., the original/revised Starling framework; classical descriptions of hereditary angioedema) [4, 7]. Languages: English and Ukrainian.

Examples of key search strings (Boolean logic):

– («localized skin edema» OR angioedema) AND (histamine OR histaminergic OR mast cell* OR MRGPRX2) AND (mechanism* OR pathogenesis)
– (angioedema OR «bradykinin-mediated») AND (kallikrein OR «contact system» OR «C1 inhibitor» OR SERPING1 OR F12 OR PLG OR ANGPT1) AND (mechanism* OR pathogenesis)
– (endothelial AND (glycocalyx OR «VE-cadherin» OR «claudin-5» OR caveolin OR transcytosis)) AND (permeability OR «Starling»)
– (dietary histamine OR «histamine intolerance» OR DAO) AND (skin OR edema)

– (ACE inhibitor* OR ARNI OR neprilysin OR DPP-4 inhibitor* OR tPA) AND angioedema AND (mechanism* OR bradykinin)

Критерії включення:

Типи публікацій: настанови/консенсузи (ЕААСІ/ВАО; МОЗ України), огляди, оригінальні дослідження, клінічні серії/кейси з фокусом на етіологію та патогенез.

Тематика: етіологія та/або патогенез локальних набряків шкіри/ангіонабряку (гістамінергічні та/або брадікінін-опосередковані шляхи).

Мови: українська, англійська.

Період: 2020–2025 рр. (з винятками для «класичних» робіт, зазначених у тексті).

Критерії виключення:

– Публікації, що зосереджені лише на діагностиці/терапії без розкриття механізмів.

– Дублікати; некоректні або відсутні повні тексти; доповіді без рецензування; листи без даних; відверто низька методологічна якість за попередньою оцінкою.

Обробка дублікатів: експорт результатів у менеджер бібліографії (RIS/CSV), автоматичне зіставлення DOI/PMID/назв, далі відбирали вручну за автором/роком/журналом.

Ручна селекція (рубрики оцінки): для кожної позиції дані вносили в таблицю з урахуванням популяції/моделі, типу фенотипу гістамінергічний/брадікініновий/змішаний, механістичну подію (мастоцит/кінінова система/ендотеліальний бар'єр/лімфодренаж), дизайн, ключові біомаркери/тести, релевантність клінічній практиці.

Підсумок відбору (PRISMA-lite):

– Ідентифіковано записів: 126
– Після видалення дублікатів: 108
– Скринінг назв/рефератів: 108 → виключено 55 (не відповідають критеріям)
– Оцінено повних текстів: 53 → виключено 20 (без механістичного фокусу/неповні дані/низька якість)
– Включено до синтезу: 33 публікації, з них – 17 оригінальних досліджень, 13 оглядових/нарративних, 3 настанови/політичні документи [1–33].

Етіологія локальних набряків шкіри. Сучасні дані зводять різноманіття локальних набряків шкіри до двох базових механізмів – гістамінергічного (мастоцитарного, опосередкованого медіаторами опасистих клітин) та брадікінінергічного [1, 3]. Тому далі ми приведемо інформацію щодо етіопатогенезу цих варіантів та спробуємо пояснити, які особливості мають ці дві принципово різні групи і як це може бути корисним у практиці лікаря. Для кращої візуалізації основні причини, згідно з консенсусними документами ЕААСІ/ВАО (2021–2023) було зібрано в табл. 1, 2 та 3.

– (ACE inhibitor* OR ARNI OR neprilysin OR DPP-4 inhibitor* OR tPA) AND angioedema AND (mechanism* OR bradykinin)

Inclusion criteria:

Publication types: guidelines/consensus statements (EAACI/WAO; Ministry of Health of Ukraine), reviews, original studies, and clinical series/case reports with a focus on etiology and pathogenesis.

Scope: etiology and/or pathogenesis of localized skin edema/angioedema (histaminergic and/or bradykinin-mediated pathways).

Languages: Ukrainian, English.

Period: 2020–2025 (with clearly noted exceptions for «classical» works cited for context).

Exclusion criteria:

– Publications focused only on diagnostics/therapy without mechanistic content.

– Duplicates; missing or inaccessible full texts; non-peer-reviewed reports; letters without data; evidently low methodological quality on preliminary appraisal.

Duplicate handling: search results were exported to a reference manager (RIS/CSV). Automatic matching by DOI/PMID/title was followed by manual reconciliation (author/year/journal).

Manual selection (screening rubric): for each record, we tabulated: population/model, phenotype type (histaminergic/bradykinin-mediated/mixed), mechanistic focus (mast cell/kallikrein-kinin system/endothelial barrier/lymphatic drainage), study design, key biomarkers/tests, and clinical relevance.

Selection flow (PRISMA-lite):

– Records identified: 126
– After duplicate removal: 108
– Title/abstract screening: 108 → excluded 55 (out of scope)
– Full-text assessed: 53 → excluded 20 (no mechanistic focus/incomplete data/low quality)
– Included in synthesis: 33 publications (17 original studies, 13 reviews/narratives, 3 guidelines/policy documents) [1–33].

Etiologies of Localized Skin Edema. Contemporary evidence reduces the variety of localized skin edema to two core mechanisms – histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated [1, 3]. Below, we outline the etiopathogenesis of these variants and highlight how their distinct features can guide clinical decision-making. For clarity, the main causes summarized from EAACI/WAO consensus documents (2021–2023) are compiled in Tables 1–3.

Таблиця 1. Узагальнювальна таблиця тригерів локальних набряків шкіри

Table 1. Summary of triggers of localized skin edema

Тип Type	Механізм Mechanism	Тригери Triggers	Клінічні приклади Clinical examples
Гістамінергічний Histaminergic	Активация мастоцитів, їх деградація, вивільнення гістаміну і інших медіаторів, підвищення проникності судин Mast-cell activation →	Алергічні (IgE/IgG), ліки-активатори, інфекції, фізичні фактори, непереносимість гістаміну, токсини. Allergic (IgE/IgG), drug-induced mast-cell activators, infections, physical factors,	Гострий алергічний ангіонабряк, кропив'янка, інфекційно-асоційовані форми [1, 2, 8, 9]. Acute allergic angioedema,

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

	degranulation → release of histamine and other mediators → ↑ microvascular permeability	histamine intolerance, toxins	urticaria, infection-associated forms [1, 2, 8, 9].
Брадікінінергічний Bradykinin-mediated	Дисбаланс калікреїн-кінінової системи, підвищення концентрації брадікініну, підвищення проникності судин. Imbalance of the kallikrein-kinin system → ↑ bradykinin → ↑ microvascular permeability	Генетичні (<i>SERPING1</i> , <i>F12</i> , <i>PLG</i> , <i>ANGPT1</i>), набуті (аутоімунні), ліки (іАПФ, ARNI/NEP-i, DPP-4-i, tPA), естрогени у схильних, токсини. Genetic (<i>SERPING1</i> , <i>F12</i> , <i>PLG</i> , <i>ANGPT1</i>), acquired (autoimmune), drugs (ACE inhibitors, ARNI/NEP inhibitors, DPP-4 inhibitors, tPA), estrogens in susceptible individuals, toxins	Спадковий/набутий ангіоневротичний набряк; медикаментозні форми [3, 6, 10–14]. Hereditary/acquired angioedema; drug-induced forms [3, 6, 10–14]

Примітки / Notes:

ACE – angiotensin-converting enzyme; АПФ – ангіотензин-перетворюючий фермент; ARNI – angiotensin-receptor–neprilysin inhibitor; /БРА – інгібітор неперилізіну/блокатор рецепторів до ангіотензину; NEP – neprilysin; НЕП – неперилізін; DPP-4 – dipeptidyl peptidase-4; ДПП-4 – дипептидил-пептидаза-4; tPA – tissue plasminogen activator; тАП – активатор тканинового плазміногену.

Гістамінергічні (мастоцитарні) тригери описані в табл. 2. Histaminergic (mast cell-mediated) triggers see Table 2.

Таблиця 2. Гістамінергічні локальні набряки шкіри: причини та механізми
Table 2. Histaminergic localized skin edema: causes and mechanisms

Підгрупа Subgroup	Тригери/приклад Triggers/examples	Механізми Mechanisms
Імунологічні (IgE) Immunologic (IgE)	Харчові алергени, латекс, отрути перетинчастокрилих, пеніциліни. Food allergens, latex, Hymenoptera venoms, penicillins	Дегрануляція мастоцитів через FcεRI, вивільнення гістаміну. Mast-cell degranulation via FcεRI with histamine release
Неімунологічні (MRGPRX2/псевдоалергія) Non-immunologic (MRGPRX2 / pseudo-allergy)	Опіоїди, фторхінолони, місцеві анестетики, контрастні речовини Opioids, fluoroquinolones, local anesthetics, contrast agents	MRGPRX2/GPCR-опосередкована дегрануляція (без IgE). MRGPRX2/GPCR-mediated mast-cell degranulation (IgE-independent)
Інфекційно-асоційовані Infection-associated	Вірусні/бактеріальні інфекції Viral/bacterial infections	Toll-like рецептори + C3a/C5a (анафілотоксини) Toll-like receptors (TLRs) + C3a/C5a (anaphylatoxins)
Індуковані фізичними факторами Induced by physical factors	Холод, тепло, тиск, вібрація. Cold, heat, pressure, vibration	Механочутливі канали, нейропептиди Mechanosensitive channels, neuropeptides
Непереносимість гістаміну Histamine intolerance	Біогенні аміни (сири, риба, ферментовані продукти), алкоголь; гістамінолібератори Biogenic amines (aged cheeses, fish, fermented foods), alcohol; histamine-liberating foods	Зниження рівня ДАО + підвищення надходження гістаміну + гістаміноліберация. ↓ DAO (diamine oxidase) + ↑ dietary histamine load + histamine liberation
Токсини Toxins	Отрути комах, павуків/скорпіонів, медуз/моллюсків, зміїні отрути. Venoms of insects, spiders/scorpions; jellyfish/mollusks; snake venoms	Пряма дегрануляція/гістаміноподібні агенти. Direct mast-cell degranulation / histamine-like agents

Примітки / Notes:

ДАО (DAO) – діамінооксидаза (diamine oxidase); GPCR – G-protein-coupled receptor; G-ППР – G-протеїнов'язаний рецептор; TLR – Toll-like рецептор; ТПР – Toll-подібний рецептор.

Імунологічні (IgE/IgG-опосередковані) тригери реалізуються за рахунок перехресного зв'язування IgE на високоафінному рецепторі FcεRI опасистої клітини, що активує Syk-PLCγ-IP₃/Ca²⁺ – каскад, SNARE-апарат і швидку дегрануляцію з викидом гістаміну, триптази, хімази; упродовж хвилин синтезуються простагландини PGD₂ і цистеїніл-лейкотрієни CysLT (LTC₄/D₄/E₄) [2]. Гістамін через свій рецептор H₁ індукує скорочення ендотелію, відкриття міжклітинних щілин та вазодилатацію; PGD₂ і лейкотрієни пролонгують цей ефект.

Неімунологічні (MRGPRX2-залежні та інші) чинники. Ця група також є різномірною за стимулами, які спричиняють дегрануляцію опасистих клітин через

Immunologic (IgE/IgG-mediated) triggers operate via cross-linking of IgE on the high-affinity FcεRI receptor of the mast cell, which activates the Syk-PLCγ-IP₃/Ca²⁺ cascade, the SNARE machinery, and rapid degranulation with the release of histamine, tryptase, and chymase; within minutes, PGD₂ and cysteinyl leukotrienes (CysLT: LTC₄/D₄/E₄) are synthesized [2]. Histamine acting through the H₁ receptor induces endothelial cell contraction, opening of intercellular gaps, and vasodilation; PGD₂ and leukotrienes prolong this effect.

Non-immunologic (MRGPRX2-dependent and other) factors. This is a heterogeneous group of stimuli, which trigger mast-cell degranulation via diverse

різні рецептори. Частина ліків (опіоїди, фторхінолони, деякі місцеві анестетики, контрастні речовини) активують мастоцит через MRGPRX2 або інші рецептори без участі IgE; C3a/C5a діють як анафілатоксини, для них теж є свої рецептори на опасистих клітинах; фізичні стимули (холод/тепло/тиск/вібрація/штрихове подразнення шкіри) – через механочутливі канали й нейропептиди, що полегшують деґрануляцію. MRGPRX2-залежний механізм на даному етапі не доступний для об'єктивізації в рутинній клінічній практиці, оскільки валідовані діагностичні тести відсутні. Крім того, тергетна терапія для MRGPRX2-залежного шляху знаходиться на сьогодні на етапі розробки [9, 15, 16, 17].

Інфекційні тригери спричиняють розпад мастоциту через Toll-like рецептори, одночасно комплемент утворює C3a/C5a (анафілатоксини), які додатково активують опасисті клітини і ендотелій (тобто, як правило, вони діють за неімунологічним механізмом) [9]. Клінічно набряк частіше супроводжується кропив'яркою та швидко відповідає на антигістамінні препарати і глюкокортикостероїди [1].

Непереносимість гістаміну як один із різновидів псевдоалергічних реакцій також може бути причиною локальних набряків шкіри. Непереносимість гістаміну формується, коли є дисбаланс між надходженням гістаміну (внаслідок вживання їжі, багатої на гістамін) і його деградацією (внаслідок дефіциту ферментів, що розщеплюють), а також викидом преформованого гістаміну із гранул опасистих клітин внаслідок впливу гістамінолібераторів. Описані різні діагностичні підходи до непереносимості гістаміну (включно з лабораторними тестами кількості DAO та її активності, провокаційні проби з гістаміном та інші), але аналіз клінічних випадків показує, що на сьогодні оптимальною тактикою є пробна чітко спланована низькогістамінова дієта та ведення щоденників самоспостереження/харчування [2, 8, 18, 19].

Токсини (отрути комах (бджоли/оси/мурашки), павуків/скorpionів, медуз/моллюсків і деякі зміїні отрути) можуть провокувати деґрануляцію опасистих клітин прямо або містять гістаміноподібні молекули, які діють за неімунологічним механізмом [9].

Гістамінергічний механізм є найбільш поширеним і лежить в основі переважної більшості випадків локальних набряків. Дія всіх тригерів мастоцитарного набряку зводиться до спільної події – деґрануляції мастоцитів і вивільнення медіаторів, що створюють умови для локального набряку.

Брадикінінергічні тригери описані в табл. 3.

receptors. Several drugs (opioids, fluoroquinolones, some local anesthetics, contrast media) activate mast cells through MRGPRX2 or other GPCRs without IgE involvement; C3a/C5a act as anaphylatoxins through their own mast-cell receptors; physical stimuli (cold/heat/pressure/vibration/skin stroking [dermographism]) act via mechanosensitive channels and neuropeptides that facilitate degranulation. The MRGPRX2-dependent mechanism is currently not amenable to objective verification in routine clinical practice, as validated diagnostic tests are not yet available. In addition, targeted therapy for the MRGPRX2-mediated pathway is still in the developmental stage. [9, 15, 16, 17].

Infectious triggers activate mast cells via Toll-like receptors, while complement simultaneously generates C3a/C5a (anaphylatoxins) that further activate mast cells and endothelium (i.e., this typically proceeds through a non-immunologic mechanism) [9]. Clinically, edema accompanied by urticaria and responds rapidly to antihistamines and glucocorticoids [1].

Histamine intolerance – as a form of pseudo-allergic reaction – can also cause localized skin edema. It arises from a mismatch between histamine intake (consumption of histamine-rich foods) and histamine degradation (deficiency of degrading enzymes), together with the release of preformed histamine from mast-cell granules under the influence of histamine-liberating substances. Various diagnostic approaches to histamine intolerance have been described (including laboratory tests for DAO concentration and activity, histamine provocation tests, and others). However, analysis of clinical cases shows that, at present, the most appropriate strategy is a trial of a carefully structured low-histamine diet combined with self-monitoring and food diaries [2, 8, 18, 19].

Toxins (venoms of insects – bees/wasps/ants – spiders/scorpions, jellyfish/mollusks, and certain snake venoms) may provoke mast-cell degranulation directly or contain histamine-like molecules that act through non-immunologic mechanisms [9].

Overall, the histaminergic mechanism is the most prevalent and underlies the majority of localized edema cases. The action of all mast-cell triggers converges on a common event – mast-cell degranulation with mediator release that creates the conditions for localized edema.

Bradykinin-mediated triggers described in Table 3.

Таблиця 3. Брадикінінергічні локальні набряки шкіри: етіологія і механізми
Table 3. Bradykinin-mediated localized skin edema: etiologies and mechanisms

Підгрупа Subgroup	Тригери/приклади Triggers/examples	Механізми Mechanism
Спадкові (з дефіцитом C1-інгібітора, HAE-C1-INH) Hereditary (C1-inhibitor deficiency; HAE-C1-INH)	<i>SERPING1</i> (тип I/II) <i>SERPING1</i> (types I/II)	Зниження кількості/функції C1-INH, неконтрольована активація контактної системи, підвищення концентрації брадикініну ↓ Amount/function of C1-INH → uncontrolled activation of the contact system → ↑ bradykinin
Спадкові (з нормальним вмістом C1-інгібітора, HAE-nC1-INH) Hereditary (normal C1-inhibitor; HAE-nC1-INH)	<i>F12, PLG, ANGPT1</i> (± <i>KNG1</i>) <i>F12, PLG, ANGPT1</i> (± <i>KNG1</i>)	Мутації генів, що кодують систему фібринолізу та коагуляції, підвищене утворення кінінів Gene mutations affecting coagulation/fibrinolysis pathways → increased kinin generation

Продовження таблиці 3 / Continuation of Table 3

Набуті Acquired	Аутоантитіла, лімфопроліферація Autoantibodies, lymphoproliferative disorders	Функціональний дефіцит C1-INH Functional C1-INH deficiency
Ліки, які уповільнюють деградацію брадікініну/субстанції Р Drugs that slow bradykinin/substance P degradation	іАПФ; NEP-і/ARNI; DPP-4-і ACE inhibitors; NEP inhibitors/ARNI; DPP-4 inhibitors	Блок катаболізму брадікініну/субстанції Р, підвищення концентрації брадікініну Block catabolism of bradykinin/substance P → ↑ bradykinin
Ліки, що посилюють утворення брадікініну Drugs that increase bradykinin formation	Фібринолітики (tPA) Fibrinolytics (tPA)	Плазмін, активація FXII/калікреїну, підвищення концентрації брадікініну Plasmin → activation of FXII/kallikrein → ↑ bradykinin
Гормони Hormones	Естрогени у пацієнтів з HAE-nC1-INH Estrogens in HAE-nC1-INH	Посилення експресії FXII та чутливості кінінового каскаду ↑ FXII expression and heightened sensitivity of the kinin cascade
Токсини/патерни Toxins/patterns	Зміїні отрути; бактеріальні ліпополісахариди Snake venoms; bacterial lipopolysaccharides (LPS)	Калікреїн-подібні ферменти/активація FXII Kallikrein-like enzymes / FXII activation

Примітки / Notes:

HAE – hereditary angioedema; CAH – спадковий ангіонабряк; C1-INH – C1 inhibitor; C1-інг – C1-інгібітор; ACE – angiotensin-converting enzyme; АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент; NEP – neprilysin; НЕП – неприлизин; ARNI – angiotensin-receptor–neprilysin inhibitor; БРА – інгібітор неприлизину/блокатор рецепторів до ангіотензину; DPP-4 – dipeptidyl peptidase-4; DPP-4 – дипептидил-пептидаза-4; tPA – tissue plasminogen activator; тАП – тканевий активатор плазміногену; FXII – factor XII; фХІІ- фактор XII.

Брадікінінергічні набряки можна поділити на спадкові та набуті. Спадкові пов'язані з дефектами генів, що кодують C1-інгібітор та білки систем коагуляції і фібринолізу. Набуті пов'язані з дією певних ліків та онко/лімфопроліферативними/аутоімунними захворюваннями/токсичною дією отрут.

Генетичні фактори. Дефекти *SERPING1* (ген, що кодує кількість/функцію C1-інгібітора; спадковий ангіонабряк типів I/II) чи мутації *F12* (фактор Хагемана), *PLG*, *ANGPT1* (спадковий ангіонабряк з нормальною концентрацією C1-інгібітора) зсувають контактну систему в бік неконтрольованого утворення брадікініну [3, 6, 10]. У жінок перебіг CAH з нормальною концентрацією C1-інгібітора часто є естроген-залежним (при прийомі комбінованих оральних контрацептивів або замісній гормональній терапії).

Набуті брадікінінові набряки. Розвиваються як результат дії аутоантитіл до компонента комплексу (C1q) або лімфопроліферативних процесів (функціональний дефіцит інгібіції калікреїну) [3].

Медикаментозно-опосередковані брадікінінові набряки (виникають внаслідок зниження деградації брадікініну/субстанції Р або підвищують утворення брадікініну, як правило, є набутими):

– **АПФ-інгібітори** (еналаприл, лізиноприл, периндоприл тощо): блокують катаболізм брадікініну/субстанції Р і є класичною причиною медикаментозно-опосередкованого набряку, особливо набряку язика [14].

– **інгібітори** неприлизину (сакубітріл/валсартан; історично омпатрилат; рацекодотрил): знижують метаболізм брадікініну або субстанції Р; заборонено суміщати з інгібіторами АПФ; при переході потрібна «відмивка» ≥36 год. [11, 14].

– **інгібітори** дипептидил-пептидази (гліптини, цукрознижувальні препарати): менш потужні, але

Bradykinin-mediated edema can be divided into hereditary and acquired forms. Hereditary forms are linked to defects in genes encoding C1-inhibitor and proteins of the coagulation/fibrinolysis systems. Acquired forms are associated with certain medications and onco/lymphoproliferative/autoimmune disorders or the toxic action of venoms.

Genetic factors. Defects in *SERPING1* (gene encoding the quantity/function of C1-inhibitor; hereditary angioedema types I/II) or mutations in *F12* (Hageman factor), *PLG*, *ANGPT1* (hereditary angioedema with normal C1-inhibitor) shift the contact system toward uncontrolled bradykinin generation [3, 6, 10]. In women, the course of HAE with normal C1-INH is often estrogen-dependent (e.g., during combined oral contraception or hormone-replacement therapy).

Acquired bradykinin-mediated edema. Develops due to autoantibodies to complement components (C1q) or lymphoproliferative processes leading to functional deficiency of kallikrein inhibition [3].

Drug-mediated bradykinin edema (arises from reduced degradation of bradykinin/substance P or increased formation of bradykinin; typically acquired):

– **ACE inhibitors** (enalapril, lisinopril, perindopril, etc.): block catabolism of bradykinin/substance P and are a classic cause of drug-induced edema, especially tongue swelling [14].

– **Neprilysin inhibitors/ARNI** (sacubitril/valsartan; historically omapatrilat; racecadotril): reduce metabolism of bradykinin or substance P; contraindicated with ACE inhibitors; a ≥36-hour washout is required when switching [11, 14].

– **DPP-4 inhibitors** (gliptins, antidiabetic agents): weaker effect alone, but risk increases when combined with ACE inhibitors [10].

у комбінації з інгібіторами АПФ ризик розвитку набряку зростає [10].

– **Фібринолітики (tPA)** спричиняють типовий оролінгвальний ангіонабряк після тромболізу, частіше у пацієнтів, які приймають іАПФ внаслідок збільшення продукції брадікініну [13].

– **Естрогени** (комбіновані оральні контрацептиви, замісна гормональна терапія) у схильних пацієнтів (з дефектами гена фактора Хагемана) [3, 6].

Токсини/ліпополісахариди клітинних стінок бактерій. Зміїні отрути (*Bothrops jararaca*) містять калікреїн-подібні ферменти/брадікінін-потенціювальні пептиди; павукові/скорпіонові та морські пептидні токсини активують протеолітичні каскади; бактеріальний ліпополісахарид активує фактор XII і контактну систему [3, 6, 20].

Брадікінінергічні набряки формуються на тлі підвищеної концентрації брадікініну (внаслідок або посиленого його синтезу, або уповільнення деградації), ці набряки характеризуються відсутністю чіткої відповіді на антигістамінні препарати та глюкокортикостероїди.

Що знання етіології набряків дає нам для клінічної практики? Завдяки цьому ми розуміємо певні закономірності в розвитку набряків, за якими можемо запідозрити той чи інший варіант і надати необхідну допомогу пацієнту. Для гістамінергічних набряків типовий швидкий початок, зазвичай він поєднується з кропив'янкою та добре відповідає на антигістамінні препарати. Для брадікінінергічних набряків характерний повільний розвиток (може бути впродовж декількох днів), довша тривалість, відсутність відповіді на антигістамінні та/або глюкокортикостероїди, вищий ризик ураження дихальних шляхів [1, 3, 14]. Якщо ми підозрюємо набряк, спричинений ліками, то варто насамперед переглянути прийом іАПФ, інгібіторів ніприлізину, інгібіторів дипептидилпептидази, фібринолітиків та естрогенів, а також часовий зв'язок із симптомами [11, 12, 13, 14, 21, 22, 23].

Механізми розвитку локальних набряків шкіри.

Локальний набряк шкіри виникає, коли швидкість фільтрації плазми з дрібних судин шкіри у міжклітинний простір перевищує спроможність лімфатичної системи до її відведення. Передусім це стосується мікрівенулярного сегмента судинного русла.

Механізми розвитку локальних набряків шкіри ґрунтуються на дисбалансі між силами, що утримують рідину всередині судин, та чинниками, які сприяють її виходу в інтерстицій. Класичним підґрунтям для цього є **закон Франка–Старлінга**, згідно з яким фільтрація рідини через капілярну стінку визначається різницею між гідростатичним та онкотичним тиском у судинах і тканинах:

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

де:

J_v – швидкість трансудації рідини,

K_f – коефіцієнт фільтрації (залежить від проникності капілярної стінки),

P_c – капілярний гідростатичний тиск,

P_i – інтерстиційний гідростатичний тиск,

π_c – онкотичний тиск плазми,

π_i – онкотичний тиск інтерстицію,

σ – коефіцієнт відбиття для білків.

У нормі баланс цих сил забезпечує мінімальний вихід рідини в інтерстицій із подальшою її резорбцією

– **Fibrinolytics (tPA):** typical orolingual angioedema after thrombolysis, more frequent in ACE-inhibitor users, via increased bradykinin production [13].

– **Estrogens** (combined oral contraceptives, hormone-replacement therapy) in susceptible patients (e.g., with *F12* variants) [3, 6].

Toxins/bacterial lipopolysaccharides. Snake venoms (*Bothrops jararaca*) contain kallikrein-like enzymes/bradykinin-potentiating peptides; spider/scorpion and marine peptide toxins can activate proteolytic cascades; bacterial LPS activates factor XII and the contact system [3, 6, 20].

Bradykinin-mediated edema develops against a background of elevated bradykinin concentrations (due to increased synthesis or slowed degradation) and is characterized by poor response to antihistamines and glucocorticoids.

Clinical implications. Etiologic insight helps infer patterns at the bedside. Histaminergic edema typically has a rapid onset, often coexists with urticaria, and responds well to antihistamines. Bradykinin-mediated edema develops slowly (over hours to days), lasts longer, shows little/no response to antihistamines and/or glucocorticoids, and carries a higher risk of airway involvement [1, 3, 14]. If drug-induced edema is suspected, first review exposure to ACE inhibitors, neprilysin inhibitors/ARNI, DPP-4 inhibitors, fibrinolytics, and estrogens, and check temporal relationships with symptoms [11, 12, 13, 14, 21, 22, 23].

Mechanisms of localized skin edema development.

Localized skin edema arises when the rate of plasma filtration from cutaneous microvessels into the interstitial space exceeds the capacity of the lymphatic system to remove it. This applies primarily to the microvenular segment of the vascular bed.

The mechanisms are grounded in an imbalance between forces that retain fluid intravascularly and factors that promote its efflux into the interstitium. The classical framework is the **Frank–Starling principle**, according to which fluid filtration across the capillary wall is determined by the difference between hydrostatic and oncotic pressures in vessels and tissues:

$$J_v = K_f[(P_c - P_i) - \sigma(\pi_c - \pi_i)]$$

where

J_v – transudation (filtration) rate;

K_f – filtration coefficient (depends on capillary wall permeability);

P_c – capillary hydrostatic pressure;

P_i – interstitial hydrostatic pressure;

π_c – plasma colloid oncotic pressure;

π_i – interstitial colloid oncotic pressure;

σ – reflection coefficient for proteins.

Under physiological conditions, the balance of these forces results in minimal interstitial fluid formation, followed

лімфатичною системою. При набряках цей баланс порушується за рахунок різкого зростання проникності капілярів, що є спільною ланкою патогенезу як гістамінергічних, так і брадікінінергічних набряків. Сучасна ревізія цього принципу враховує вирішальну роль ендотеліального глікокаліксу (ЕГК). Він є шаром глікопротеїнів і протеогліканів, що вкриває ендотелій і регулює проникність. Пошкодження глікокаліксу (запалення, оксидативний стрес, інфекції) призводить до неконтрольованої втрати плазми в інтерстицій. Зсув ЕГК і зменшення підглікокаліксного онкотичного тиску знижують ефективність «реабсорбції» у венулярному відділі; резорбція рідини переважно відбувається через лімфатичні капіляри, що визначає тривалість і вираженість набряку [4, 7, 24].

Механізм розвитку набряку за подіями можна умовно розділити на декілька етапів для полегшення сприйняття.

Етап 1. Вплив тригерів (етіологічних факторів), що призводять до вивільнення специфічних медіаторів. При гістамінергічному шляху відбувається дегрануляція опасистих клітин (імунологічно- або неімунологічно-опосередкована), вивільнення медіаторів (гістаміну, триптази, простагландинів, лейкотрієнів та інших) [9, 15, 16, 17]. При розвитку локального набряку за брадікініновим механізмом відбувається активація контактної системи внаслідок дефіциту C1-інгібітора, який впливає на процеси перетворення прекалікреїну в калікреїн, плазміногену в плазмін. Брадікінін, зв'язуючись із рецептором B_2 на ендотелії, активує eNOS та простагліциновий шлях, що спричиняє вазодилатацію й підвищення проникності; при запаленні індукується B_1 -рецептор, чутливий до des-Arg9-BK [25]. Крім того, активований фактор Хагемана є активатором перетворення прекалікреїну в калікреїн та неактивного фактора 11 в активний. За відсутності C1-інгібітора цей процес призводить до неконтрольованого накопичення брадікініну. Окрім підсиленого утворення брадікініну на розвиток набряків цього типу може впливати уповільнення його деградації внаслідок дії ліків, описаних в розділі етіології [3, 6, 10, 11, 12, 20, 21, 22, 25]. Набряк, асоційований з прийомом фібринолітиків при інсульті пояснюють підвищенням локального утворення плазміну та брадікініну [13]. У частини пацієнтів медіатори можуть взаємно підсилювати проникність судин (VEGF/гістамін) на тлі зниженої деградації брадікініну, що клінічно дає «змішану» картину (гістаміно-брадікініновий набряк), в такому випадку важливо зібрати медикаментозний/харчовий анамнез і оцінити часові зв'язки з тригерами [25, 26, 27].

Після вивільнення специфічних медіаторів настає **етап 2** – події, які відбуваються в ендотелії. До них відносять параклітинну проникність (адгезивні контакти), коли гістамін, фактор росту ендотелію судин (VEGF) та прозапальні цитокіни запускають каскад нереперторних тирозинкіназ Src/Yes, що призводить до фосфорилювання VE-кадгерину і формування міжендотеліальних щілин [26, 27, 28, 29]. Додатково залучені сигнальні молекули акто-міозинового комплексу (Rac1/RhoA), які сприяють скороченню м'язових волокон і розширюють «пори». Крім того, у мікровенулах ключовим бар'єрним білком

by lymphatic uptake. In edema, this balance is disturbed primarily by an acute increase in capillary permeability – a common pathogenic link in both histaminergic and bradykinin-mediated edema.

A modern revision of the principle recognizes the decisive role of the endothelial glycocalyx (EG) – a glycoprotein/proteoglycan layer covering the endothelium that regulates permeability. Shedding or damage of the glycocalyx (inflammation, oxidative stress, infection) leads to uncontrolled plasma loss into the interstitium. Disruption of the EG and a reduction of subglycocalyx oncotic pressure diminish the effectiveness of venular «reabsorption»; thus, fluid return occurs predominantly via lymphatic capillaries, which determines the duration and magnitude of edema [4, 7, 24].

Event-based stages of edema development.

Step 1. Triggers leads to mediator release. In the histaminergic pathway, mast cells degranulate (via immunologic or non-immunologic activation), releasing mediators–histamine, tryptase, prostaglandins, leukotrienes, and others [9, 15, 16, 17]. In bradykinin-mediated edema, the contact system is activated, typically when C1-inhibitor deficiency permits accelerated conversion of prekallikrein into kallikrein and plasminogen into plasmin. Bradykinin (BK) binding to B_2 receptors on endothelium activates eNOS and the prostacyclin pathway, causing vasodilation and increased permeability; with inflammation, B_1 receptors (responsive to des-Arg9-BK) are induced [25]. Activated factor XII (Hageman factor) also drives conversion of prekallikrein to kallikrein and factor XI to XIa; in the absence of C1-INH, this leads to uncontrolled BK accumulation. Beyond enhanced BK formation, slowed BK degradation due to medications (see Etiologies) also promotes this edema type [3, 6, 10, 11, 12, 20, 21, 22, 25]. tPA-associated edema after stroke is explained by increased local plasmin and BK generation [13]. In some patients, mediators may potentiate permeability synergistically (e.g., VEGF/histamine) against a background of reduced BK breakdown, yielding a mixed (histamine–bradykinin) phenotype; here, a careful medication and dietary history and temporal linkage to triggers are essential [25, 26, 27].

Step 2. Endothelial events. Key mechanisms include paracellular permeability (adhesive junctions): histamine, VEGF, and pro-inflammatory cytokines engage the Src/Yes kinase cascade, leading to VE-cadherin phosphorylation and inter-endothelial gap formation [26, 27, 28, 29]. Rac1/RhoA signaling within the actomyosin apparatus promotes contractility and widens these «pores.» In dermal microvenules, claudin-5 is a pivotal barrier protein; its reduction or mislocalization increases macromolecular leakage [30]. A transcellular route also operates: under histamine/VEGF, caveolar

є клаудин-5. Його зниження або дислокація посилює витік макромолекул [30]. І ще один механізм – трансцитинний шлях, завдяки якому під дією гістаміну та VEGF активується кавеоларна трансцитоза (Cav-1, динамін-2), що забезпечує перенесення альбуміну/білків крізь ендотелій [26].

Етап 3 – зміни в гемодинаміці мікросудин та глікокаліксі. У гострій фазі набряку підвищується гідралічна провідність ендотелію, збільшується ефективна площа обміну (включаються додаткові мікросудини), а коефіцієнт відбиття σ зменшується (легше проходять білки). Це зсуває баланс Старлінга в бік фільтрації; «зворотна» абсорбція в посткапілярних венулах мінімальна, а головна роль у виведенні рідини переходить до лімфатичної системи [4, 5, 7, 24].

Етап 4 – лімфатичний дренаж і розрішення набряку. Лімфатичні капіляри («button» – зв'язки) легко приймають інтерстиціальну рідину; далі колектори з клапанами перекачують її завдяки міогенним скороченням, що тонко регулюються оксидом азоту і метаболітами; механочутливі канали (зокрема TRPV4) та зсувна напруга визначають частоту та силу скорочень [24, 31, 32, 33]. Якщо навантаження на лімфатичні судини перевищує помпову здатність або є їх дисфункція, то набряк триває довше.

Етап 5 – завершення набряку. Розсмоктування набряку потребує таких змін: відновлення ендотеліального глікокаліксу та міжклітинних контактів, нормалізації мікросудинної гемодинаміки, адекватної лімфатичної евакуації. Якщо дія тригерів повторюється чи відбувається порушення лімфовідтоку, формується фенотип «легкоіндукованого» або затяжного набряку.

Узагальнену схему формування локального набряку шкіри або слизових оболонок представлено на рис. 1.

transcytosis (Cav-1, dynamin-2) ferries albumin/proteins across the endothelium [26].

Step 3. Microvascular hemodynamics and the glycocalyx. In the acute phase, endothelial hydraulic conductivity ($\uparrow L_p$) rises, the effective exchange area ($\uparrow S$) expands (recruitment of additional microvessels), and the reflection coefficient ($\downarrow \sigma$) falls (proteins traverse more readily). The Starling balance thus shifts toward filtration; «reabsorption» in post-capillary venules is minimal, and lymphatics assume the dominant role in fluid removal [4, 5, 7, 24].

Step 4. Lymphatic drainage and resolution. Lymphatic capillaries with «button» junctions readily admit interstitial fluid; collecting lymphatics propel it via intrinsic myogenic contractions, finely regulated by nitric oxide and metabolites. Mechanosensitive channels (notably TRPV4) and shear stress set contraction frequency and strength [24, 31, 32, 33]. If lymphatic load exceeds pump capacity or intrinsic dysfunction is present – edema persists.

Step 5. Termination of edema. Resolution requires: restoration of the endothelial glycocalyx and junctional integrity, normalization of microvascular hemodynamics, and adequate lymphatic evacuation. Recurrent triggers or impaired lymph flow favor a phenotype of «easily induced» or protracted edema.

The generalized scheme of the formation of local edema of the skin or mucous membranes is presented in Figure 1.

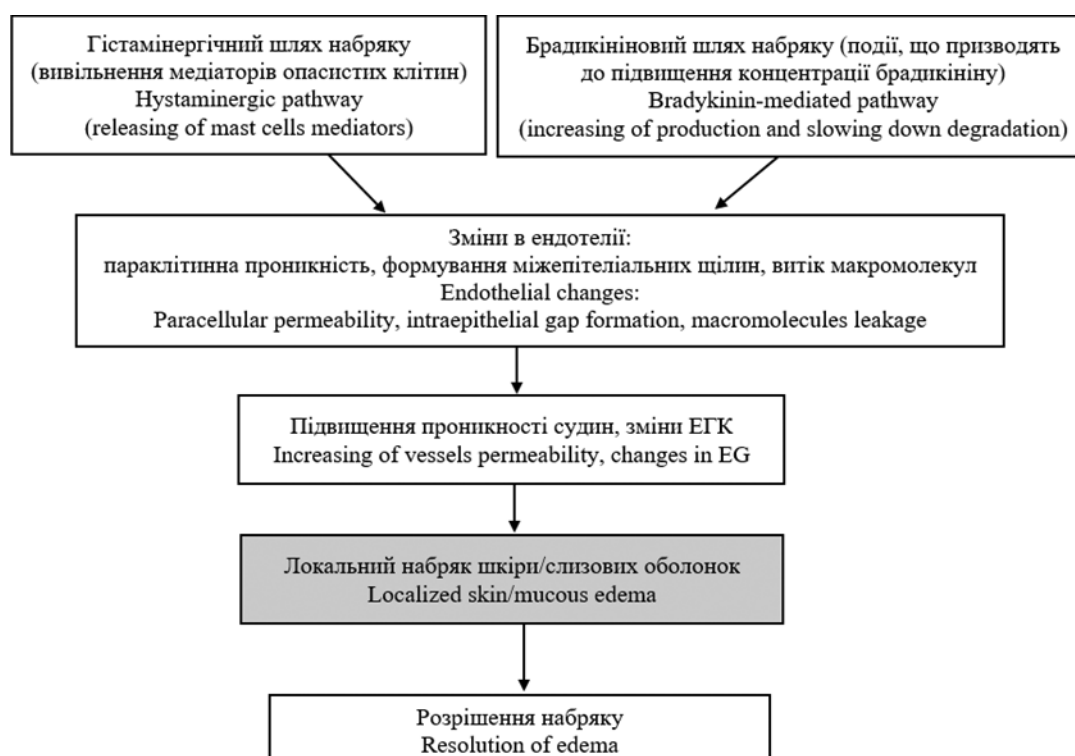


Рис. 1. Узагальнена схема розвитку локального набряку
Fig. 1. General scheme of local edema development

ОБГОВОРЕННЯ

Поділ на гістамінергічні (мастоцитарні, опосередковані медіаторами опасистих клітин) та брадікінін-опосередковані набряки корисний для клінічної навігації тригерів і вибору цільових втручань. З урахуванням сучасних даних у рутинній практиці, окрім стандартно відомих підходів до збору анамнезу, доцільно додатково: 1) ретельно шукати зв'язок розвитку набряку з прийомом ліків, що уповільнюють деградацію брадікініну; 2) у випадках підозри на непереносимість гістаміну – оцінювати не лише симптоми, але й дієтичне навантаження біогенними амінами та вживання гістамінолібераторів, а також лікарських засобів, що спричиняють дефіцит діамінооксидази [2, 18, 19]; 3) враховувати внесок лімфатичної помпи й мікросудинної гемодинаміки в персистенції набряку [24, 31, 32, 33].

Стан ендотеліального бар'єру визначається тонким балансом фосфорилування VE-кадгерину, органоспецифічною експресією клаудину-5, активністю кавеоларної трансцитози та цілісністю ендотеліального глікокаліксу [16, 17, 18, 26, 30, 32]. У гострій фазі ці ланки зсувають рівняння Старлінга у бік фільтрації; швидкість резолуції надалі залежить від лімфатичного відтоку. Це пояснює, чому одна й та сама концентрація гістаміну або брадікініну може давати різну клінічну вираженість та інтенсивність локального набряку залежно від локальної механіки тканин, стану ендотеліального глікокаліксу і лімфодренажу.

Практичні рекомендації для клініциста:

1. Припущення про етіопатогенез набряку. Якщо набряк розвивається швидко і супроводжується розвитком кропив'янки, то вірогідно, це гістамінергічний набряк. Якщо початок набряку повільний (декілька днів), без кропив'янки, а розрішення процесу затягується, то вірогідно набряк має брадікініновий механізм.

2. Анамнез пацієнта – оцінка впливу тригерів. Необхідно оцінити вплив алергенів, медикаментів (іАПФ, інгібітори неприлізину, дипептидилпептидази, фібринолітики, естрогени), інфекції, фізичні тригери, дієтичні фактори (високобіогенні продукти, алкоголь), прийом гістамінолібераторів, отрути/укус.

3. Оцінити часові зв'язки. Якщо набряк виник протягом хвилин–годин після експозиції дії причинного фактора, то вірогідно він має мастоцитарне походження. Якщо розвиток набряку відтермінований і тривалий, то вірогідно він є брадікінін-опосередкованим.

4. Модифікація ризику для пацієнта з медикаментозно-опосередкованими брадікініновими набряками. При підозрі на кініновий механізм скасувати іАПФ; при переході на сакубітріл/валсартан витримати ≥ 36 год «відмивки». Уникати комбінацій іАПФ+інгібітори неприлізину та іАПФ+інгібітори дипептидилпептидази.

5. При непереносимості гістаміну – дієтична корекція. Тимчасова низькоамінова дієта з виключенням гістамінолібераторів та продуктів з високим вмістом гістаміну; перегляд препаратів, що пригнічують діамінооксидазу; оцінка симптомів у динаміці.

6. Документування та освіта пацієнта. Дуже важливим є фіксувати тригери, час до початку симптомів, тривалість набряку, відповідь на лікарські засоби;

DISCUSSION

Dividing localized edema into histaminergic (mast cell-mediated) and bradykinin-mediated forms is useful for navigating triggers and selecting targeted interventions. In routine practice, beyond standard history-taking, it is reasonable to additionally: (1) carefully seek any link between edema episodes and use of drugs that slow bradykinin degradation; (2) in suspected histamine intolerance, assess not only symptoms but also dietary biogenic-amine load, intake of histamine-liberating foods, and medications that reduce diamine oxidase (DAO) activity [2, 18, 19]; (3) consider the contribution of the lymphatic pump and microvascular hemodynamics to edema persistence [24, 31, 32, 33].

The state of the endothelial barrier is governed by a fine balance among VE-cadherin phosphorylation, organ-specific expression of claudin-5, the activity of caveolar transcytosis, and the integrity of the endothelial glycocalyx [16, 17, 18, 26, 30, 32]. In the acute phase, these factors shift the Starling equation toward filtration; subsequently, the rate of resolution depends on lymphatic outflow. This explains why the same concentration of histamine or bradykinin can yield different clinical severity and intensity of localized edema depending on local tissue mechanics, the glycocalyx state, and lymphatic drainage.

Practical recommendations for the clinicians:

1. Working etiopathogenetic hypothesis. Rapid-onset edema accompanied by urticaria is most likely histaminergic. A slowly developing edema (hours–days) without urticaria and with protracted resolution is more suggestive of a bradykinin-mediated mechanism.

2. History – assessment of trigger exposure. Evaluate allergens; medications (ACE inhibitors, neprilysin inhibitors/ARNI, DPP-4 inhibitors, fibrinolytics, estrogens); infections; physical triggers; dietary factors (biogenic-amine-rich foods, alcohol); intake of histamine-liberating foods; venoms/stings.

3. Temporal relationships. Onset within minutes–hours after exposure points to a mast cell-mediated origin; delayed and prolonged onset suggests bradykinin-mediated edema.

4. Risk modification in suspected drug-mediated bradykinin edema. Discontinue ACE inhibitors; when switching to sacubitril/valsartan, observe a ≥ 36 -hour washout. Avoid combinations ACE inhibitor + neprilysin inhibitor and ACE inhibitor + DPP-4 inhibitor.

5. Histamine intolerance – dietary management. A temporary low-amine diet with exclusion of histamine-liberating foods and products high in histamine; review drugs that inhibit DAO; monitor symptom dynamics.

6. Documentation and patient education. Record triggers, latency to onset, edema duration, and response to medications; explain the likely cause of edema and the importance of adherence; provide written advice on avoiding identified triggers.

7. Indications for in-depth work-up/referral. Recurrent edema without urticaria, laryngeal/gastrointestinal involvement, or lack of response to antihistamines/

рекомендовано роз'яснити пацієнту причину набряку і важливість виконання рекомендацій, надати письмові поради щодо уникнення встановлених тригерів.

7. Визначити показання до поглибленого обстеження/направлення. Рецидивні набряки без кропив'янки, ураження гортані/кишки, відсутність відповіді на антигістамінні та глюкокортикоїди – підстава для диференціації брадикинінових форм (зокрема підозра на спадковий/набутий ангіонабряк) за окремими протоколами. Рецидивні набряки з кропив'яркою потребують виключення впливу алергенів, лікарських засобів, пошуку аутоімунних або інфекційних захворювань.

ВИСНОВКИ

Локальні набряки шкіри – результат підвищення мікросудинної проникності у межах двох базових патогенетичних моделей (мастоцитарний та брадикинін-індукований набряк). Розуміння тригерів, каскадів медіаторів та їх впливу на параметри судинної проникності визначає логіку діагностики та майбутньої таргетної терапії. Сучасне розуміння причин і механізмів розвитку локальних набряків шкіри та слизових оболонок ґрунтується на поєднанні класичних уявлень і нових знань про роль ендотеліального бар'єру та медіаторних шляхів. Подальші дослідження мають бути спрямовані на валідацію біомаркерів, що дозволять диференціювати тип набряку на різних етапах, а також на пошук нових таргетних терапій [1–33].

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for urticaria. *Allergy*. 2022. Vol. 77, № 3. P. 734–766. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
2. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M.L., Vidal-Carou M.D.C. Histamine intolerance: The current state of the art. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, № 7. P. 2183. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10081181>
3. Maurer M., Magerl M., Betschel S., Aberer W., Ansotegui I.J., Aygören-Pürsün E., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 revision and update. *Allergy*. 2022. Vol. 77, № 7. P. 1961–1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15214>
4. Richter R.P., Payne G.A., Ambalavanan N., Gaggari A., Richter J.R. The endothelial glycocalyx in critical illness. *Matrix biology Plus*. 2022. Vol. 14, P. 1–21. DOI: [10.1016/j.mbplus.2022.100106](https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100106)
5. Dull R.O., Hahn R.G. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Critical Care*. 2022. Vol. 26. P. 273. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>
6. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Спадковий ангіоневротичний набряк» (Наказ МОЗ №159 від 26.01.2023) [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2023. Доступ: <https://www.dec.gov.ua/mtd/spadkovyj-angionevrotichnyj-nabryak/> (дата звернення: 10.11.2025).
7. Woodcock T.E., Woodcock T.M. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange. *British Journal of Anaesthesia*. 2012. Vol. 108, № 3. P. 384–394. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
8. Hrubisko M., Danila O., Bánovčinová L., Wawruch M. Histamine Intolerance – The More We Know the Less We Know. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 7. P. 2228. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072228>
9. Chompunud Na Ayudhya C., Ali H. Mas-Related G Protein–Coupled Receptor-X2 and Its Role in Non-immunoglobulin E–Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2022. Vol. 42, № 2. P. 269–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.003>
10. Cassano N., Nettis E., Di Leo E., Ambrogio F., Vena G.A., Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021. Vol. 19. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00164-7>

glucocorticoids warrants evaluation for bradykinin-mediated forms (including hereditary/acquired angioedema) per dedicated protocols. Recurrent edema with urticaria requires assessment for allergens, culprit drugs, and underlying autoimmune or infectious diseases.

CONCLUSIONS

Localized skin edema results from increased microvascular permeability within two fundamental pathogenic models: mast cell-mediated and bradykinin-mediated edema. Understanding triggers, mediator cascades, and their effects on vascular-barrier parameters shapes the logic of diagnosis and future targeted therapy. Contemporary insight into the causes and mechanisms of localized edema of the skin and mucosa blends classical concepts with emerging knowledge about the endothelial barrier and mediator pathways. Further research should prioritize validation of biomarkers enabling early differentiation of edema types and the development of new targeted treatments [1–33].

REFERENCES

1. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15090>
2. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla ML, Vidal-Carou MDC. Histamine intolerance: The current state of the art. *Nutrients*. 2020;12(7):2183. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10081181>
3. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – 2021 revision and update. *Allergy*. 2022;77(7):1961–1990. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15214>
4. Richter RP, Payne GA, Ambalavanan N, Gaggari A, Richter JR. The endothelial glycocalyx in critical illness. *Matrix biology Plus*. 2022;14:1–21. DOI: [10.1016/j.mbplus.2022.100106](https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2022.100106)
5. Dull RO, Hahn RG. The glycocalyx as a permeability barrier: basic science and clinical evidence. *Critical Care*. 2022;26:273. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04154-2>
6. Ministry of Health of Ukraine. Standards of medical care «Hereditary angioedema» (Order No. 159, 26 Jan 2023) [Internet]. Kyiv: MoH; 2023. Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/spadkovyj-angionevrotichnyj-nabryak/> (cited 2025 Nov 10). (in Ukrainian)
7. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(3):384–394. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/aer515>
8. Hrubisko M, Danila O, Bánovčinová L, Wawruch M. Histamine Intolerance – The More We Know the Less We Know. *Nutrients*. 2021;13(7):2228. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072228>
9. Chompunud Na Ayudhya C, Ali H. Mas-Related G Protein–Coupled Receptor-X2 and Its Role in Non-immunoglobulin E–Mediated Drug Hypersensitivity. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2022;42(2):269–284. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2021.12.003>
10. Cassano N, Nettis E, Di Leo E, Ambrogio F, Vena G.A, Foti C. Angioedema associated with dipeptidyl peptidase-IV inhibitors. *Clinical and Molecular Allergy*. 2021;19:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12948-021-00164-7>

11. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO® (sacubitril/valsartan). Prescribing Information. Silver Spring. 2024. URL: <https://surl.lumwiecez>
12. Singh B., Cusick A.S., Goyal A., Patel P. ACE Inhibitors. *StatPearls Publishing*. 2025. URL: <https://surl.li/twveyz>
13. Tolu-Akinlawo O., Ogbu O.I., Nnamani I., Talabi T. Ipsilateral orolingual angioedema following alteplase administration for the treatment of suspected acute ischemic stroke. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 5. P. e38714. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.38714>
14. Landry L., Witten T., Anwar A.I., Jackson C.N., Talbot N.C., Ahmadzadeh S., et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Other Medications Associated With Angioedema. *Cureus*. 2023. Vol. 15, № 11. P. e49306. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49306>
15. West P.W., Chéret J., Bahri R., Kiss O., Wu Z., Macphee C.H., et al. The MRGPRX2-Substance P pathway regulates mast cell migration. *iScience*. 2024. Vol. 27, № 10. P. 110984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110984>
16. Castells M., Madden M., Oskeritzian C.A. Mast cells and MRGPRX2: pathophysiology and clinical relevance. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025. Vol. 25. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
17. Macphee C.H., Dong X., Peng Q., Paone D.V., Skov P.S., Baumann K., et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1433982. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433982>
18. Saha Tuma N., Chung R., McIntyre L. A review of biogenic amines in fermented foods: occurrence and health effects. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 2. P. e24501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24501>
19. Jackson K., Busse W., Gálvez-Martín P., Terradillos A., Martínez-Puig D. Evidence for dietary management of histamine intolerance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26. № 18. P. 9198. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189198>
20. Lira A.L., Liu T., Aslan J.E., Puy C., McCarty O.J.T. Lipopolysaccharide supramolecular organization regulates activation of coagulation factor XII. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2025. Vol. 1867, № 3. P. 184415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2025.184415>
21. Eworuke E., Welch E. C., Haug N., Horgan C., Lee H. S., Zhao Y., Ting-Ying. Comparative risk of angioedema among sacubitril/valsartan vs ACE inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023. Vol. 81. № 4. P. 379–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.033>
22. Rubin S., Scirica B.M. Prediction and prevention of ACEI-induced angioedema. *Hypertension Research*. 2024. Vol. 47. P. 1042–1052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9>
23. Pathak G.N., Truong T.M., Chakraborty A., Rao B., Monteleone C. Tranexamic acid for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2024. Vol. 11, № 1. P. 94–99. DOI: <https://doi.org/10.15441/ceem.23.051>
24. Breslin J.W. Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. *Clinical Science*. 2023. Vol. 137, № 18. P. 1451–1476. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220314>
25. Bekassy Z., Lopatko Fagerström I., Bader M., Karpman D. Crosstalk between the renin–angiotensin, complement and kallikrein–kinin systems. *Nature Reviews Immunology*. 2022. Vol. 22, № 4. P. 235–249. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00634-8>
26. Wakasugi R., Suzuki K., Kaneko-Kawano T. Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 12. P. 6415. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25126415>
27. Sjöberg E., Melssen M., Richards M., Ding Y., Chanoca C., Chen D., et al. Endothelial VEGFR2-PLCγ signaling regulates vascular permeability and antitumor immunity through eNOS/Src. *Journal of Clinical Investigation*. 2023. Vol. 133, № 20. P. e161366. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI161366>
28. Jin Y., Ding Y., Richards M., Kaakinen M., Giese W., Baumann E., et al. Tyrosine-protein kinase Yes controls endothelial junctional plasticity by regulating VE-cadherin phosphorylation and endocytosis. *Nature Cardiovascular Research*. 2022. Vol. 1. P. 1030–1045. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00172-z>
29. Nan W., Deng H., Du Z., Zhang Y. Molecular mechanism of VE-cadherin in regulating endothelial barrier function. *Frontiers in Physiology*. 2023. Vol. 14. P. 1234104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1234104>
30. Richards M., Nwadozi E., Pal S., Martinsson P., Kaakinen M., Gloger M., et al. Claudin-5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ- and vessel-type-specific manner. *eLife*. 2022. Vol. 11. P. e78517. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78517>
31. Ohhashi T., Kawai Y., Maejima D., Hayashi M., Watanabe-Asaka T. Physiological Roles of Lymph Flow-Mediated Nitric Oxide in Lymphatic System. *Lymphatic Research and Biology*. 2023. Vol. 21, № 3. P. 253–261. DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0072>
11. U.S. Food and Drug Administration. ENTRESTO® (sacubitril/valsartan). Prescribing Information. Silver Spring. 2024. URL: <https://surl.lumwiecez>
12. Singh B., Cusick AS, Goyal A, Patel P. ACE Inhibitors. *StatPearls Publishing*. 2025. URL: <https://surl.li/twveyz>
13. Tolu-Akinlawo O, Ogbu OI, Nnamani I, Talabi T. Ipsilateral Orolingual Angioedema Following Alteplase Administration for the Treatment of Suspected Acute Ischemic Stroke. *Cureus*. 2023;15(5):e38714. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.38714>
14. Landry L, Witten T, Anwar AI, Jackson CN, Talbot NC, Ahmadzadeh S, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Other Medications Associated With Angioedema. *Cureus*. 2023;15(11):e49306. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.49306>
15. West PW, Chéret J, Bahri R, Kiss O, Wu Z, Macphee CH., et al. The MRGPRX2-Substance P pathway regulates mast cell migration. *iScience*. 2024;27(10):110984. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110984>
16. Castells M, Madden M, Oskeritzian CA. Mast cells and MRGPRX2: pathophysiology and clinical relevance. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2025;25:5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-024-01183-5>
17. Macphee CH, Dong X, Peng Q, Paone DV, Skov PS, Baumann K, et al. Pharmacological blockade of the mast cell MRGPRX2 receptor supports investigation of its relevance in skin disorders. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1433982. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433982>
18. Saha Tuma N, Chung R, McIntyre L. A review of biogenic amines in fermented foods: occurrence and health effects. *Heliyon*. 2024;10(2):e24501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e24501>
19. Jackson K, Busse W, Gálvez-Martín P, Terradillos A, Martínez-Puig D. Evidence for dietary management of histamine intolerance. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(18):9198. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26189198>
20. Lira AL, Liu T, Aslan JE, Puy C, McCarty OJT. Lipopolysaccharide supramolecular organization regulates activation of coagulation factor XII. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2025;1867(3):184415. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2025.184415>
21. Eworuke E, Welch EC, Haug N, Horgan C, Lee HS, Zhao Y, Ting-Ying. Comparative risk of angioedema among sacubitril/valsartan vs ACE inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(4):379–391. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.033>
22. Rubin S, Scirica BM. Prediction and prevention of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hypertension Research*. 2024;47:1042–1052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41440-023-01491-9>
23. Pathak GN, Truong TM, Chakraborty A, Rao B, Monteleone C. Tranexamic acid for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2024;11(1):94–99. DOI: <https://doi.org/10.15441/ceem.23.051>
24. Breslin JW. Edema and lymphatic clearance: molecular mechanisms and ongoing challenges. *Clinical Science*. 2023;137(18):1451–1476. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20220314>
25. Bekassy Z, Lopatko Fagerström I, Bader M, Karpman D. Crosstalk between the renin–angiotensin, complement and kallikrein–kinin systems. *Nature Reviews Immunology*. 2022;22(4):235–249. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00634-8>
26. Wakasugi R, Suzuki K, Kaneko-Kawano T. Molecular mechanisms regulating vascular endothelial permeability. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(12):6415. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25126415>
27. Sjöberg E, Melssen M, Richards M, Ding Y, Chanoca C, Chen D, et al. Endothelial VEGFR2-PLCγ signaling regulates vascular permeability and antitumor immunity through eNOS/Src. *Journal of Clinical Investigation*. 2023;133(20):e161366. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI161366>
28. Jin Y, Ding Y, Richards M, Kaakinen M, Giese W, Baumann E, et al. Tyrosine-protein kinase Yes controls endothelial junctional plasticity by regulating VE-cadherin phosphorylation and endocytosis. *Nature Cardiovascular Research*. 2022;1:1030–1045. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00172-z>
29. Nan W, Deng H, Du Z, Zhang Y. Molecular mechanism of VE-cadherin in regulating endothelial barrier function. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1234104. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1234104>
30. Richards M, Nwadozi E, Pal S, Martinsson P, Kaakinen M, Gloger M, et al. Claudin-5 protects the peripheral endothelial barrier in an organ- and vessel-type-specific manner. *eLife*. 2022;11:e78517. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78517>
31. Ohhashi T, Kawai Y, Maejima D, Hayashi M, Watanabe-Asaka T. Physiological Roles of Lymph Flow-Mediated Nitric Oxide in Lymphatic System. *Lymphatic Research and Biology*. 2023;21(3):253–261. DOI: <https://doi.org/10.1089/lrb.2022.0072>

32. Lampejo A.O., Jo M., Murfee W.L., Breslin J.W. The microvascular-lymphatic interface and tissue homeostasis. *Journal of Vascular Research*. 2022. Vol. 59. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525787>
33. Schulz M.E., Akerstrom V.L., Song K., Broyhill S.E., Li M., Lambert M.D., et al. Regulation of collecting lymphatic vessel contractile function by TRPV4 channels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025. Vol. 45. P. e412–e436. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322100>

32. Lampejo AO, Jo M, Murfee WL, Breslin JW. The microvascular-lymphatic interface and tissue homeostasis. *Journal of Vascular Research*. 2022;59:1–16. DOI: <https://doi.org/10.1159/000525787>
33. Schulz ME, Akerstrom VL, Song K, Broyhill SE, Li M, Lambert MD, et al. Regulation of collecting lymphatic vessel contractile function by TRPV4 channels. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2025;45:e412–e436. DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.124.322100>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів (2020-2025 рр.) і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar та українські фахові журнали із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; для оригінальних досліджень ми фіксували мінімальні індикатори: дизайн, розмір вибірки, набір/слідування/контроль конфаундерів, повнота звітності. 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. Це наративний огляд за останні 5 років і, попри системний пошук, імовірно публікаційна упередженість і недоступність частини повних текстів; деякі класичні джерела є старшими за 5 років і були цитовані для контексту (модифікований Старлінг). Гетерогенність і аналіз чутливості. Найчастіші бар'єри для узагальнення стосувалися таких моментів: клінічної гетерогенності фенотипів (наявність/відсутність уртикарії; гострі або рецидивні епізоди); різних визначень «гістамінергічний»/«мастоцитарний»/«брадікінін-опосередкований» у джерелах; відмінних сурогатних маркерів проникності (VE-cadherin/claudin-5, показники глікокаліксу, трансклітинний транспорт); варіацій у якості дизайну оригінальних робіт. Формальний метааналіз не проводився, однак ми виконали чутливісну перевірку наративного висновку, повторно зваживши синтез із виключенням робіт з підвищеним ризиком упередженості (малий розмір вибірки/нечіткі критерії). Напрями та інтерпретація результатів не змінилися, що підсилює стійкість основних висновків.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз етіопатогенезу локальних набряків шкіри дозволяє зробити певні висновки щодо перспектив подальших наукових досліджень у таких напрямках:

1. Ендотеліальний глікокалікс і бар'єрні контакти. Потрібні клінічні дослідження з валідованими біомаркерами ушкодження глікокаліксу (наприклад, syndecan-1, гіалуронан) та *in vivo* візуалізацію, а також таргетні стратегії стабілізації VE-cadherin/claudin-5 і зменшення кавеоларної трансцитози.
2. Тканинно-специфічна деградація кінінів. Порівняльні роботи щодо внеску іАПФ, неприлізину, інгібіторів дипептидилпептидази-4, амінопептидази Р у шкірі/слизових; моделювання «перехресних» сценаріїв (інгібування кількох пептидаз одночасно).
3. MRGPRX2-опосередкована активація мастоцитів. Розробка селективних антагоністів/функціональних тестів для стратифікації ризику лікарських реакцій без участі IgE.
4. Лімфатична помпа та мікросудинна механіка. Роль NO/TRPV4/зсувної напруги у резолюції набряку; можливості немедикаментозної модуляції (позиціонування, локальна компресія, термічні стимули) як додаток до етіотропних втручань.
5. Гістамін в їжі та непереносимість гістаміну. Стандартизація протоколів оцінки харчових біогенних амінів (зокрема

Limitations of the study

The authors acknowledge that the limitations of this review stem from the predefined scope of topics, time window (2020–2025), study types, and source accessibility. The search strategy covered PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and Ukrainian specialty journals within specified indexing dates. Included studies varied in design and methodological quality; for original investigations we recorded minimal indicators—study design, sample size, enrollment/blinding/control of confounders, and completeness of reporting. In a subset of studies, the risk of bias was elevated and between-study heterogeneity remained substantial, which reduces the internal validity of aggregated judgments and limits the generalizability of conclusions to other populations and clinical contexts. This is a narrative review restricted to the last five years and, despite a structured search, publication bias and lack of access to some full texts are possible; several classical sources older than five years were cited for context (revised Starling principle).

Heterogeneity and sensitivity analysis. The main barriers to synthesis concerned: clinical heterogeneity of phenotypes (presence/absence of urticaria; acute vs recurrent episodes); divergent definitions of «histaminergic»/«mast cell-mediated»/«bradykinin-mediated» across sources; differing surrogate markers of permeability (VE-cadherin/claudin-5, glycocalyx indices, transcellular transport); and variation in the methodological quality of original studies. A formal meta-analysis was not undertaken; however, we performed a sensitivity check of the narrative conclusions by re-weighting the synthesis after excluding studies with higher risk of bias (small sample size/unclear criteria). The direction and interpretation of results did not change, supporting the robustness of the main conclusions.

Prospects for further research

Research perspectives emerging from the etiopathogenetic analysis of localized skin edema:

1. Endothelial glycocalyx and barrier junctions. Clinical studies with validated biomarkers of glycocalyx injury (e.g., syndecan-1, hyaluronan) and *in-vivo* imaging; targeted strategies to stabilize VE-cadherin/claudin-5 and to reduce caveolar transcytosis.
2. Tissue-specific kinin degradation. Comparative work on the contributions of ACE, neprilysin, DPP-4, aminopeptidase P in skin/mucosa; modeling of «cross-inhibition» scenarios (simultaneous inhibition of multiple peptidases).
3. MRGPRX2-mediated mast-cell activation. Development of selective antagonists/functional assays to stratify risk of IgE-independent drug reactions.
4. Lymphatic pump and microvascular mechanics. Roles of NO/TRPV4/shear stress in edema resolution; opportunities for non-pharmacologic modulation (positioning, local compression, thermal stimuli) as adjuncts to etiology-directed care.
5. Dietary histamine and histamine intolerance. Standardization of protocols for assessing dietary biogenic amines (including serotonin, putrescine, cadaverine), the impact of histamine-liberating foods, and interactions with DAO-inhibiting drugs.
6. Pharmacogenetics of angioedema. Identification of genetic risk markers for drug-mediated edema and prospective validation of clinical risk scores.

серотоніну, путресцину, кадаверину), впливу «гістамінолібераторів», взаємодій з препаратами, що пригнічують діамінооксидазу.

6. Фармакогенетика ангіонабряку. Ідентифікація генетичних маркерів ризику при медикаментозно-опосередкованих набряках та проспективна валідація клінічних оцінок.

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, чії 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 підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоніфіковані 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 використання інструментів генеративного штучного інтелекту 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 (OpenAI, версія від червня 2025 р.). Після обробки первинного документу отриманий рукопис був відредагований авторами відповідно до їх погляду на описувані події. Усі результати, отримані за допомогою інструментів генеративного штучного інтелекту, були ретельно перевірені, відредаговані та затверджені авторами, які несуть повну відповідальність за зміст і висновки публікації. Жодні інструменти штучного інтелекту не використовувалися для генерації первинних даних. 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 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.

Conflicts of Interest

All authors have submitted the ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest. The authors affirm no 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 could be related to the subject of the submitted material or that sponsored the studies described.

Ethical Compliance

The authors affirm that this manuscript was prepared exclusively on the basis of openly published scientific sources. No identifiable patient data, and no results of primary clinical or preclinical studies, were used. Accordingly, approval by an institutional ethics committee was not required. The study was conducted in accordance with good scientific practice and international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Use of Artificial Intelligence

The authors acknowledge the use of generative artificial intelligence tools during manuscript preparation. In line with the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), tasks involving proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. ChatGPT-5 (OpenAI, June 2025 release) was used for these purposes. Following AI-assisted processing, the resulting text was edited by the authors to reflect their interpretation of the subject matter. All AI-assisted outputs were carefully verified, revised, and approved by the authors, who take full responsibility for the content and conclusions. No artificial intelligence tools were used to generate primary data. Generative AI tools are not listed as authors and bear no responsibility for the final results. This declaration does not apply to the use of basic tools for grammar, spelling, or reference formatting.

Primary Data and Materials

The authors confirm that no primary medical records (inpatient charts, outpatient cards, examination protocols, or individual laboratory/instrumental results) and no statistical databases were used in this work. All statements and syntheses are supported by citations to primary sources available in open access or through academic library resources. Additional materials related to the source-selection process or methodological details of the analysis can be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Наукове обґрунтування діагностичних стратегій, оптимізація лікувальних заходів, удосконалення реабілітаційних та профілактичних алгоритмів при спостереженні хворих дітей різного віку», номер державної реєстрації 0120U10114, термін виконання: 2025–2030 рр., керівник – завідувачка кафедри факультетської педіатрії, доктор медичних наук, професор С.М. Недельська.

Funding

This article forms part of the scheduled research project of the Department of Faculty Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine «Scientific substantiation of diagnostic strategies, optimization of therapeutic measures, improvement of rehabilitation and preventive algorithms in the follow-up of pediatric patients of different ages», State registration No. 0120U10114, project period 2025–2030; Principal Investigator – Head of the Department of Faculty Pediatrics, Doctor of Medical Sciences, Professor S.M. Nedelska.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Недельська Світлана Миколаївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
тел.: +38 (067) 788-21-84

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, остаточне затвердження статті.

Ярцева Дар'я Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua
тел.: +38 (098) 865-59-05

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, формулювання висновків.

Кряжев Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: kryajev76@gmail.com
тел.: +38 (097) 719-55-84

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу етіологія локальних набряків, редагування відповідного розділу статті.

Самохін Ігор Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: siv317.n@gmail.com
тел.: +38 (067) 618-19-88

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу механізми розвитку локальних набряків шкіри, редагування відповідного розділу статті.

Мазур Вікторія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;
e-mail: viktori9mazur@gmail.com
тел.: +38 (096) 618-60-75

Внесок автора: аналіз етіопатогенезу локальних набряків шкіри для визначення перспектив подальших наукових досліджень і формування відповідного розділу.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Nedelska Svitlana Mykolaivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: nedelskayasvetlana@gmail.com
tel.: +38 (067) 788-21-84

Author's contribution: conceptualization and study design; final approval of the manuscript.

Yartseva Dariia Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: doc_yartseva@i.ua
tel.: +38 (098) 865-59-05

Author's contribution: conceptualization and study design; literature search; data collection; data analysis and interpretation; manuscript writing; formulation of conclusions.

Kriazhev Oleksandr Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: kryajev76@gmail.com
tel.: +38 (097) 719-55-84

Author's contribution: selection of literature sources for the etiologies of localized skin edema section; editing of the corresponding section of the manuscript.

Samokhin Ihor Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: siv317.n@gmail.com
tel.: +38 (067) 618-19-88

Author's contribution: selection of literature sources for the mechanisms of development of localized skin edema section; editing of the corresponding section of the manuscript.

Mazur Viktoriia Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;
e-mail: viktori9mazur@gmail.com
tel.: +38 (096) 618-60-75

Author's contribution: analysis of the etiopathogenesis of localized skin edema to identify prospects for further research and to develop the corresponding section.

Кляцка Лариса Іванівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: kljatska2016@gmail.com

тел.: +38 (067) 730-77-84

Внесок автора: підбір літературних джерел для розділу по брадікініновим медикаментозно-опосередкованим набрякам та синтез цієї інформації для написання статті.

Лямцева Олена Валентинівна – асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

тел.: +38 (099) 246-58-64

Внесок автора: формування таблиць, редагування англomовного варіанту статті.

Федосєєва Олена Станіславівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Педіатрія», асистент кафедри факультетської педіатрії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, вул. Сорочинська, буд. 28а, м. Запоріжжя, Україна, 69076;

e-mail: Lenacheery986@gmail.com

тел.: +38 (095) 021-00-31

Внесок автора: формування англomовного варіанту статті, адаптація списку літературних джерел.

Kliatska Larysa Ivanivna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor of Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: kljatska2016@gmail.com

tel.: +38 (067) 730-77-84

Author's contribution: selection of literature sources for the section on bradykinin-mediated drug-induced edema and synthesis of this information for manuscript writing.

Liamtseva Olena Valentynivna – Assistant Professor of Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: e.lyamtseva96@gmail.com

tel.: +38 (099) 246-58-64

Author's contribution: preparation of tables and editing of the english-language version of the article.

Fedosieieva Olena Stanislavivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Pediatrics», Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics of the Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine; 28a Sorochynska Str., Zaporizhzhia, Ukraine, 69076;

e-mail: Lenacheery986@gmail.com

tel.: +38 (095) 021-00-31

Author's contribution: preparation of the english-language version of the article and adaptation of the reference list.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 08.09.2025	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 29.10.2025	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 19.11.2025	Опубліковано <i>Published</i> 24.11.2025
--	---	---	--

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-11>
УДК 340.6:616.831-001:616.89-008.441.44:355.01



Кримінально-правова та судово-експертна оцінка черепно-мозкової травми та зумовлених нею психічних порушень

Плетенецька А.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com
Бондарчук А.Г.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1124-978X>, e-mail: bondarchuk.psychiatrist@gmail.com
Стрельченко А.М.⁴, <https://orcid.org/0009-0009-4535-3647>, e-mail: mashingun74@gmail.com
Мостепанюк Л.О.⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2894-0654>, e-mail: strelchenkoo77@gmail.com
Смаглюк О.В.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0756-2378>, e-mail: strel1977@ukr.net

¹Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Університет Григорія Сковороди в Переяславі

Міністерства освіти і науки України, Переяслав, Україна

³Товариство з обмеженою відповідальністю

«Зігмунд Фройд Університет Україна», Київ, Україна

⁴Національна академія внутрішніх справ

Міністерства внутрішніх справ України, Київ, Україна

Criminal law and forensic assessment of traumatic brain injury and resulting mental disorders

Pletenetska A.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-7029-3377>, e-mail: fantasyalinka@gmail.com
Bondarchuk A.H.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-1124-978X>, e-mail: bondarchuk.psychiatrist@gmail.com
Strelchenko A.M.⁴, <https://orcid.org/0009-0009-4535-3647>, e-mail: mashingun74@gmail.com
Mostepaniuk L.O.⁴, <https://orcid.org/0000-0003-2894-0654>, e-mail: strelchenkoo77@gmail.com
Smahliuk O.V.⁴, <https://orcid.org/0000-0002-0756-2378>, e-mail: strel1977@ukr.net

¹Bogomolets National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Hryhorii Skovoroda University in Pereiaslav
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Pereiaslav, Ukraine

³Limited Liability Company
«Ukraine Sigmund Freud University», Kyiv, Ukraine

⁴National Academy of Internal Affairs
of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

черепно-мозкова травма, осудність,
судова медицина, судова психіатрія,
кримінальне право.

Для кореспонденції:

Плетенецька Аліна Олександрівна
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,
01133;
e-mail: fantasyalinka@gmail.com

© Плетенецька А.О., Бондарчук А.Г.,
Стрельченко А.М., Мостепанюк Л.О.,
Смаглюк О.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Збройний конфлікт в Україні призвів до зростання кількості осіб з черепно-мозковими травмами та зумовленими ними психічними розладами. Відсутність чіткого переліку психічних розладів у Кримінальному кодексі України та критеріїв душевної хвороби у судово-медичних документах створює труднощі для судово-експертної практики.

Мета роботи – проаналізувати динаміку черепно-мозкового травматизму у довоєнний та воєнний періоди, визначити потенційний ризик розвитку психічних розладів, дослідити проблеми встановлення причинно-наслідкового зв'язку, визначити особливості кримінально-правової оцінки осудності осіб з психічними розладами внаслідок черепно-мозкової травми.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані комісійних судово-медичних експертиз при черепно-мозковій травмі за період 2012–2024 років, матеріали судово-психіатричних експертиз, міжнародні літературні джерела. Використано статистичні методи та порівняльний аналіз. Обробка даних здійснювалася за допомогою OpenOffice та GNU Octave.

Результати. За даними судово-медичних експертиз у довоєнний період проведено 2759 експертиз при черепно-мозковій травмі. У воєнний час спостерігається майже потрійне зростання частки тяжких черепно-мозкових травм з 12,0% до 35,0%, збільшення ураження паренхіми мозку з 34,5% до 45,8%, внутрішньочерепних крововиливів з 37,3% до 50,2%. За міжнародними даними, при тяжких черепно-мозкових травмах психічні розлади розвиваються у 40–60% випадків. Встановлення

причинного зв'язку ускладнюється неповнотою документації у 30–35% випадків, відсутністю нейровізуалізації у 20–25%, коморбідністю у 40–45%. При органічних розладах консенсус експертів щодо неосудності становить 95–98% для деменції, 60–70% для тяжкого розладу особистості. Відсутність чітких критеріїв створює суб'єктивізм у 40–50 % випадків органічних розладів особистості та коморбідних станів.

Висновки. Зміна структури черепно-мозкового травматизму у бік зростання тяжких травм прогнозує збільшення кількості осіб з органічними психічними розладами. Відсутність чітких критеріїв душевної хвороби створює правову невизначеність. Необхідна розробка методичних рекомендацій з алгоритмами встановлення причинного зв'язку та критеріями оцінки осудності.

Для цитування:

Плетенецька А.О., Бондарчук А.Г., Стрельченко А.М., Мостепанюк Л.О., Смаглюк О.В. Кримінально-правова та судово-експертна оцінка черепно-мозкової травми та зумовлених нею психічних порушень. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1101-1120. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-11>

Ключові слова:

brain injuries traumatic, mental competency, forensic medicine, forensic psychiatry, criminal law.

Для кореспонденції:

Pletenetska Alina Oleksandrivna
Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Forensic Medicine and Medical Law;
5 Mechnikova Str, Kyiv, Ukraine, 01133;
e-mail: fantasylinka@gmail.com

© Pletenetska A.O., Bondarchuk A.H., Strelchenko A.M., Mostepaniuk L.O., Smahliuk O.V., 2025

ABSTRACT

Background. The armed conflict in Ukraine has led to an increase in traumatic brain injury and associated mental disorders. The absence of a clearly defined list of mental disorders in the Criminal Code of Ukraine and explicit criteria for «mental illness» in the forensic medical documents creates significant challenges for forensic expert practice.

Purpose – to analyze the dynamics of traumatic brain injury in the pre-war and wartime periods; to assess the risk of mental disorders; to examine problems in establishing causal relationships; and to identify features of the criminal-law assessment of criminal responsibility in persons with TBI-related mental disorders.

Materials and Methods. Data from forensic medical examinations in TBI cases for 2012–2024, materials of forensic psychiatric examinations, and international literature sources were analyzed. Statistical methods and comparative analysis were applied. Data processing was performed using OpenOffice and GNU Octave.

Results. In the pre-war period, 2,759 commission-based forensic medical examinations related to TBI were conducted. During wartime, the proportion of severe TBI increased almost threefold—from 12.0% to 35.0%. Brain parenchymal damage rose from 34.5% to 45.8%, and intracranial hemorrhages from 37.3% to 50.2%. International data indicate that mental disorders develop in 40–60% of severe TBI cases. Establishing causality is complicated by incomplete medical documentation (30–35%), absence of neuroimaging (20–25%), and comorbidity (40–45%). For organic mental disorders, expert consensus on criminal irresponsibility reaches 95–98% in dementia and 60–70% in severe personality disorders. The lack of clear criteria leads to subjectivity in 40–50% of cases involving organic personality disorders and comorbid conditions.

Conclusions. The shift toward more severe TBI predicts an increase in organic mental disorders. The absence of clear criteria for mental illness causes legal uncertainty. Development of methodological guidelines with algorithms for establishing causality and assessing criminal responsibility is necessary.

For citation:

Pletenetska AO, Bondarchuk AH, Strelchenko AM, Mostepaniuk LO, Smahliuk OV. Criminal law and forensic assessment of traumatic brain injury and resulting mental disorders. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1101–1120. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-11>

ВСТУП

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) традиційно належить до найпоширеніших причин інвалідності та смертності в усьому світі. Для України ця проблема набула особливої гостроти внаслідок збройного конфлікту, який розпочався у 2014 році та різко інтенсифікувався з 24 лютого 2022 року [1, 2].

Психічні розлади, зумовлені ЧМТ, становлять особливу медико-юридичну проблему. Міжнародні дослідження показують, що у 20–50% осіб, які перенесли ЧМТ середнього ступеня або тяжку ЧМТ, у подальшому розвиваються психічні розлади різного характеру [3, 4]. Ці порушення можуть мати органічну

INTRODUCTION

Traumatic brain injury (TBI) has traditionally been one of the most common causes of disability and mortality worldwide. For Ukraine, this problem has become particularly acute due to the armed conflict that began in 2014 and intensified sharply on February 24, 2022 [1, 2].

Mental disorders caused by TBI constitute a special medico-legal problem. International studies show that 20% to 50% of individuals who have suffered moderate or severe TBI subsequently develop mental disorders of various types [3, 4]. These disorders may be organic in nature, being a direct consequence of structural

природу, як прямий наслідок структурного ушкодження мозкової тканини, або ж функціональну – як реактивні стани на психотравмувальну подію, що супроводжувала травму.

Кримінальне законодавство України містить положення про неосудність, закріплені у статті 19 КК України. Згідно з цією нормою, не підлягає кримінальній відповідальності особа, яка під час вчинення суспільно небезпечного діяння не могла усвідомлювати свої дії або керувати ними внаслідок хронічного психічного захворювання, тимчасового розладу психічної діяльності, недоумства або іншого хворобливого стану психіки [5]. Однак законодавець не деталізує, які конкретно психічні захворювання можуть слугувати підставою для такого висновку, що, вочевидь, пов'язано з різними видами маніфестації, втім створює труднощі в юридичній практиці.

Схожа проблема існує і в судово-медичній оцінці тяжкості тілесних ушкоджень. Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, затверджені наказом Міністерства охорони здоров'я України у 1995 році, передбачають душевну хворобу як критерій тяжкого тілесного ушкодження. Проте пункт 2.1.5 цих Правил містить лише негативне визначення, вказуючи, що до психічних захворювань не можна відносити пов'язані з ушкодженням реактивні стани (психози, неврози), але не дає позитивного визначення того, що саме слід розуміти під душевною хворобою [6].

Ситуація ускладнюється необхідністю встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ЧМТ та психічним розладом, що розвинувся. Це є обов'язковою умовою для кваліфікації ушкодження як тяжкого за ознакою душевної хвороби, так і для визнання психічного розладу саме наслідком ЧМТ, а не іншої причини [7, 8]. Цей зв'язок встановлюється судово-психіатричною експертизою.

В умовах війни зазначені проблеми набувають особливої актуальності. Зростає кількість тяжких ЧМТ, які часто поєднуються з тяжкою психологічною травмою. В умовах бойових дій первинна медична документація часто буває неповною, що значно ускладнює ретроспективну експертну оцінку. Спостерігається збільшення кількості кримінальних проваджень щодо осіб з наслідками ЧМТ, що вимагає кваліфікованої судово-психіатричної експертизи.

Міжнародний досвід свідчить, що психічні розлади, зумовлені ЧМТ, у ветеранів та цивільних осіб, які пережили військові конфлікти, становлять серйозну суспільну проблему, яка потребує особливих підходів до діагностики та правової оцінки [9, 10].

Отже, дослідження динаміки черепно-мозкового травматизму та аналіз проблем судово-експертної оцінки психічних розладів, зумовлених ЧМТ, є актуальним науковим завданням, яке має важливе практичне значення.

Мета роботи – аналіз динаміки ЧМТ у довоєнний та воєнний періоди, визначення потенційного ризику розвитку психічних розладів на основі зміни структури травм, дослідження проблем встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ЧМТ та психічними розладами, визначення особливостей кримінально-правової оцінки осудності осіб з психічними розладами

damage to brain tissue, or functional – as reactive states to the psychotraumatic event that accompanied the injury.

Ukrainian criminal legislation contains provisions on insanity, enshrined in Article 19 of the Criminal Code of Ukraine. According to this norm, a person who, at the time of committing a socially dangerous act, could not understand their actions or control them due to chronic mental illness, temporary mental disorder, mental deficiency, or other morbid condition of the psyche, is not subject to criminal liability [5]. However, the legislator does not specify which particular mental illnesses may serve as grounds for such a conclusion, which is obviously related to different types of manifestation, but creates difficulties in legal practice.

A similar problem exists in the forensic medical assessment of the severity of bodily injuries. The Rules for forensic medical determination of the severity of bodily injuries, approved by order of the Ministry of Health of Ukraine in 1995, provide for mental illness as a criterion for severe bodily injury. However, paragraph 2.1.5 of these Rules contains only a negative definition, indicating that reactive states (psychoses, neuroses) associated with injury cannot be classified as mental illnesses, but does not provide a positive definition of what exactly should be understood as mental illness [6].

The situation is complicated by the need to establish a causal relationship between TBI and the developed mental disorder. This is a mandatory condition both for classifying injury as severe on the basis of mental illness and for recognizing mental disorder as a consequence of TBI rather than another cause [7, 8]. This connection is established by forensic psychiatric examination.

In wartime conditions, these problems become particularly relevant. The number of severe TBIs is increasing, often combined with severe psychological trauma. In combat conditions, primary medical documentation is often incomplete, which significantly complicates retrospective expert assessment. There is an increase in the number of criminal proceedings concerning persons with consequences of TBI, requiring qualified forensic psychiatric examination.

International experience shows that mental disorders caused by TBI in veterans and civilians who have experienced military conflicts constitute a serious social problem requiring special approaches to diagnosis and legal assessment [9, 10].

Thus, the study of TBI dynamics and analysis of problems in forensic expert assessment of mental disorders caused by TBI is a relevant scientific task with important practical significance.

Objective – the objective of this work is to analyze TBI dynamics in pre-war and wartime periods, determine potential risk of mental disorder development based on changes in injury structure, study problems of establishing causal relationships between TBI and mental disorders, determine features of criminal law assessment of sanity in persons with mental disorders

зумовленими ЧМТ для подальшої розробки науково обґрунтованих рекомендацій щодо вдосконалення судово-експертної практики та нормативної бази.

caused by TBI for further development of scientifically substantiated recommendations for improving forensic expert practice and regulatory framework.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріалами були судово-медичні експертизи при ЧМТ за період 2012–2024 років на підставі звітів бюро судово-медичної експертизи України. Особливу увагу приділено аналізу живих потерпілих, оскільки саме ця категорія осіб у подальшому може потенційно стати фігурантами кримінальних проваджень у випадку розвитку психічних розладів, що впливають на осудність.

Вивчено загальні дані судово-психіатричних експертиз осіб, звинувачених у вчиненні кримінальних правопорушень, без можливості детального аналізу конкретних випадків через обмеження доступу до персональних даних.

Проведено систематичний аналіз міжнародних літературних джерел щодо частоти та характеру психічних розладів, зумовлених ЧМТ, шляхом пошуку у базах даних PubMed та Scopus за ключовими словами: traumatic brain injury, mental disorders, organic disorders, PTSD, forensic psychiatry. До аналізу включено переважно публікації останніх п'яти років.

Проаналізовано нормативні документи – Кримінальний кодекс України, Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень та Міжнародну класифікацію хвороб 10-го перегляду.

Для оцінки динаміки показників проведено порівняльний аналіз довоєнного періоду (2012–2021 роки) та періоду активних бойових дій (2022–2024 роки). Статистична обробка включала розрахунок відсоткових співвідношень, похибки репрезентативності та 95% довірчих інтервалів. Для оцінки достовірності відмінностей використовували критерій χ^2 з рівнем значущості $p < 0,05$. Обробку даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення з відкритим вихідним кодом OpenOffice (Calc) для табличного аналізу та GNU Octave для математичних розрахунків.

Здійснено також якісний аналіз типових проблемних ситуацій, що виникають у судово-експертній практиці при оцінці психічних розладів, зумовлених ЧМТ, та встановленні причинно-наслідкового зв'язку. Матеріали окремих випадків використовувалися узагальнено, без розголошення персональних даних.

РЕЗУЛЬТАТИ

Динаміка ЧМТ: порівняння довоєнного та воєнного періодів

Аналіз матеріалів судово-медичних експертиз за довоєнний період (2012–2021 роки) виявив певні закономірності у структурі ЧМТ. За цей період проведено 2759 комісійних судово-медичних експертиз при ЧМТ. Частка експертиз при ЧМТ серед загальної кількості судово-медичних експертиз зросла з $37,5 \pm 3,8\%$ у 2012 році до $41,0 \pm 4,5\%$ у 2021 році, що свідчить про стабільно високий рівень черепно-мозкового травматизму навіть у довоєнний період.

У довоєнний період (2012–2021) серед живих потерпілих з ЧМТ переважали легкі її форми, які становили $44,0 \pm 2,1\%$ від загальної кількості. Травми

MATERIALS AND METHODS

The materials consisted of forensic medical examinations for TBI for the period 2012–2024 based on reports from Ukrainian forensic medical examination bureaus. Special attention was paid to analysis of living victims, as this category of persons may potentially become subjects of criminal proceedings in case of development of mental disorders affecting sanity.

General data on forensic psychiatric examinations of persons accused of committing criminal offenses were studied, without possibility of detailed analysis of specific cases due to restrictions on access to personal data.

A systematic analysis of international literature sources on the frequency and nature of mental disorders caused by TBI was conducted through searches in PubMed and Scopus databases using keywords: traumatic brain injury, mental disorders, organic disorders, PTSD, forensic psychiatry. Publications from the last five years were predominantly included in the analysis.

Regulatory documents were analyzed – the Criminal Code of Ukraine, Rules for forensic medical determination of severity of bodily injuries, and the International Classification of Diseases, 10th Revision.

To assess indicator dynamics, comparative analysis of the pre-war period (2012–2021) and period of active combat operations (2022–2024) was conducted. Statistical processing included calculation of percentage ratios, representativeness errors, and 95% confidence intervals. The chi-square test with significance level $p < 0.05$ was used to assess significance of differences. Data processing was performed using open source software OpenOffice (Calc) for tabular analysis and GNU Octave for mathematical calculations.

Qualitative analysis of typical problematic situations arising in forensic expert practice when assessing mental disorders caused by TBI and establishing causal relationships was also carried out. Materials from individual cases were used in generalized form, without disclosure of personal data.

RESULTS

TBI Dynamics: Comparison of Pre-war and Wartime Periods

Analysis of forensic medical examination materials for the pre-war period (2012–2021) revealed certain patterns in TBI structure. During this period, 2759 commission forensic medical examinations for TBI were conducted. The proportion of examinations for TBI among total number of forensic medical examinations increased from $37.5 \pm 3.8\%$ in 2012 to $41.0 \pm 4.5\%$ in 2021, indicating a consistently high level of traumatic brain injury even in the pre-war period.

In the pre-war period (2012–2021), mild forms of TBI predominated among living victims, accounting for $44.0 \pm 2.1\%$ of the total. Moderate severity injuries

середньої тяжкості складали $44,0 \pm 2,3\%$, а тяжкі ЧМТ реєструвалися лише у $12,0 \pm 2,8\%$ випадків.

Аналіз морфологічних характеристик травм показав, що ушкодження паренхіми мозку у потерпілих спостерігалося у $34,5 \pm 6,6\%$ випадків, внутрішньочерепні крововиливи – у $37,3 \pm 3,7\%$ випадків, переломи кісток черепа – у $25,5 \pm 6,0\%$ випадків.

Період активних бойових дій (2022–2024 роки) характеризується драматичними змінами у структурі ЧМТ. Частка експертиз при ЧМТ зросла до $55,0 \pm 5,3\%$ від загальної кількості судово-медичних експертиз ($p < 0,001$), що відображає збільшення інтенсивності травматизму в умовах війни.

Найбільш значущою є зміна розподілу за ступенем тяжкості. Якщо у довоєнний період легкі ЧМТ становили $44,0 \pm 2,1\%$, а тяжкі – лише $12,0 \pm 2,8\%$, то у воєнний час частка легких ЧМТ зменшилася до $25,0 \pm 2,4\%$ ($p < 0,001$), тоді як тяжких зросла до $35,0 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$). Це майже потрійне збільшення частки тяжких травм відображає специфіку бойових ушкоджень, де діють високоенергетичні травмувальні чинники – вибухові хвилі, високошвидкісні уламки, що створюють значно більшу руйнівну дію порівняно з побутовим травматизмом. Частка травм середнього ступеня залишилася відносно стабільною – $40,0 \pm 2,6\%$ проти $44,0 \pm 2,3\%$ у довоєнний період (різниця статистично незначуща, $p > 0,05$) (рис. 1).

Також спостерігались і зміни у морфологічних характеристиках травм. У потерпілих суттєво зросла частота безпосереднього ушкодження паренхіми мозку – з $34,5 \pm 6,6\%$ у довоєнний період до $45,8 \pm 7,2\%$ у воєнний час ($p < 0,05$). Це збільшення на $11,3\%$ є статистично значущим і створює передумови для зростання кількості органічних психічних розладів.

Ще більш виразною є динаміка внутрішньочерепних крововиливів у потерпілих: їх частота зросла з $37,3 \pm 3,7\%$ до $50,2 \pm 5,6\%$ ($p < 0,01$), тобто на $12,9\%$. Це означає, що у воєнний період половина потерпілих з ЧМТ мають внутрішньочерепні крововиливи, які є одним з найважливіших факторів ризику розвитку органічних психічних розладів.

Частота переломів кісток черепа у живих потерпілих також зросла з $25,5 \pm 6,0\%$ до $34,7 \pm 6,8\%$ ($p < 0,05$) (рис. 2).

За даними літератури, саме тяжкі ЧМТ з ушкодженнями паренхіми мозку та внутрішньочерепними крововиливами створюють найвищий ризик розвитку органічних психічних розладів. Враховуючи виявлені зміни у структурі травматизму – майже потрійне зростання частки тяжких ЧМТ, збільшення частоти ушкодження паренхіми на $11,3\%$ та внутрішньочерепних крововиливів на $12,9\%$ – можна прогнозувати значне зростання кількості осіб, у яких розвинуться психічні розлади внаслідок ЧМТ, що впливатимуть на осудність.

Проблеми встановлення причинно-наслідкового зв'язку у судово-медичній та судово-психіатричній практиці

Встановлення причинного зв'язку між ЧМТ та психічним розладом, що розвинувся, є ключовим завданням судово-психіатричної експертизи, на основі цього встановлення ступеня тяжкості – завданням судово-медичної експертизи при кваліфікації

constituted $44.0 \pm 2.3\%$, while severe TBI was recorded in only $12.0 \pm 2.8\%$ of cases.

Analysis of morphological characteristics of injuries showed that brain parenchyma damage in victims was observed in $34.5 \pm 6.6\%$ of cases, intracranial hemorrhages – in $37.3 \pm 3.7\%$ of cases, skull fractures – in $25.5 \pm 6.0\%$ of cases.

The period of active combat operations (2022–2024) is characterized by dramatic changes in TBI structure. The proportion of examinations for TBI increased to $55.0 \pm 5.3\%$ of the total number of forensic medical examinations ($p < 0.001$), reflecting increased intensity of trauma in wartime conditions.

Most significant is the change in distribution by severity. While in the pre-war period mild TBI constituted $44.0 \pm 2.1\%$ and severe – only $12.0 \pm 2.8\%$, in wartime the proportion of mild TBI decreased to $25.0 \pm 2.4\%$ ($p < 0.001$), while severe increased to $35.0 \pm 3.4\%$ ($p < 0.001$). This almost triple increase in the proportion of severe injuries reflects the specificity of combat injuries, where high-energy traumatic factors operate – blast waves, high-velocity fragments, which create significantly greater destructive force compared to domestic trauma. The proportion of moderate severity injuries remained relatively stable – $40.0 \pm 2.6\%$ versus $44.0 \pm 2.3\%$ in the pre-war period (difference statistically insignificant, $p > 0.05$) (Figure 1).

Changes in morphological characteristics of injuries were also observed. In victims, the frequency of direct brain parenchyma damage significantly increased – from $34.5 \pm 6.6\%$ in the pre-war period to $45.8 \pm 7.2\%$ in wartime ($p < 0.05$). This increase of 11.3% is statistically significant and creates prerequisites for growth in the number of organic mental disorders.

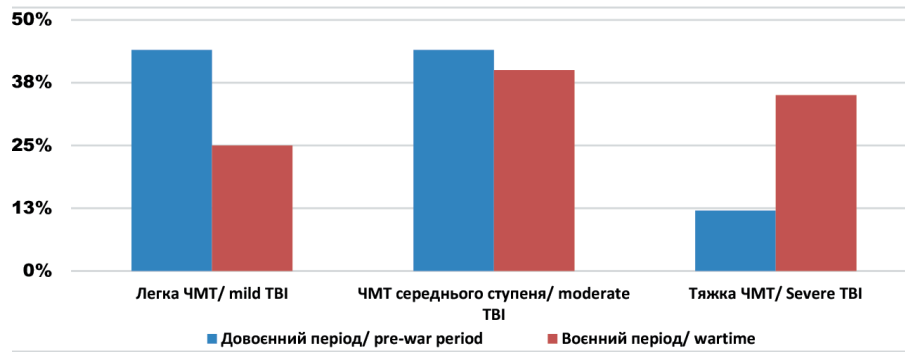
Even more pronounced is the dynamics of intracranial hemorrhages in victims: their frequency increased from $37.3 \pm 3.7\%$ to $50.2 \pm 5.6\%$ ($p < 0.01$), that is, by 12.9% . This means that in wartime, half of victims with TBI have intracranial hemorrhages, which are one of the most important risk factors for development of organic mental disorders.

The frequency of skull fractures in living victims also increased from $25.5 \pm 6.0\%$ to $34.7 \pm 6.8\%$ ($p < 0.05$) (Figure 2).

According to literature data, it is precisely severe TBI with brain parenchyma damage and intracranial hemorrhages that create the highest risk of organic mental disorder development. Considering the identified changes in injury structure – almost triple growth in the proportion of severe TBI, increase in brain parenchyma damage frequency by 11.3% and intracranial hemorrhages by 12.9% – significant growth in the number of persons who will develop mental disorders as a result of TBI affecting sanity can be predicted.

Problems of Establishing Causal Relationship in Forensic Medical and Forensic Psychiatric Practice

Establishing causal relationship between TBI and developed mental disorder is a key task of forensic psychiatric examination, and based on this establishing severity level – a task of forensic medical examination when qualifying injury on the basis of mental illness.



Примітка: $p < 0,001$ для зміни частки легких та тяжких ЧМТ.
Note: $p < 0.001$ for change in proportion of mild and severe TBI.

Рис. 1. Порівняння розподілу черепно-мозкових травм за ступенем тяжкості у довоєнний (2012–2021) та воєнний (2022–2024) періоди
Fig.1. Comparison of distribution of traumatic brain injuries by severity in pre-war (2012–2021) and wartime (2022–2024) periods

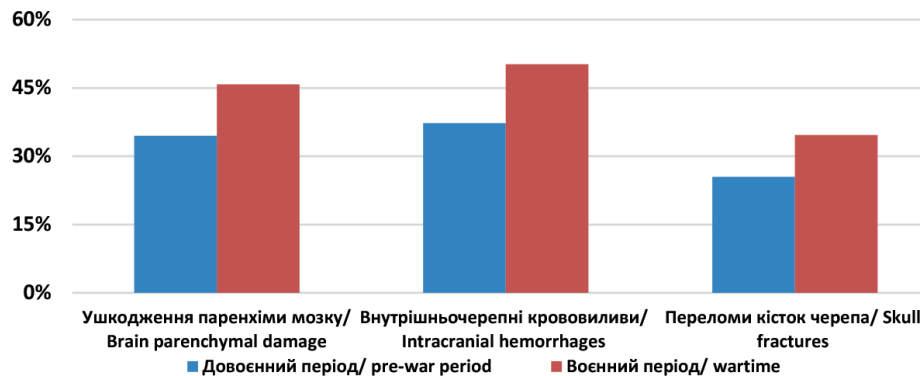


Рис. 2. Динаміка морфологічних характеристик черепно-мозкових травм у живих потерпілих у довоєнний (2012–2021) та воєнний (2022–2024) періоди
Fig. 2. Dynamics of morphological characteristics of traumatic brain injuries in living victims in pre-war (2012–2021) and wartime (2022–2024) periods

ушкодження за ознакою душевної хвороби. На основі аналізу експертної практики визначено основні критерії такого зв'язку та типові проблеми, що виникають при їх застосуванні (табл. 1).

Based on analysis of expert practice, main criteria for such relationship and typical problems arising in their application were identified (Table 1).

Таблиця 1. Критерії та проблеми встановлення причинно-наслідкового зв'язку між ЧМТ та психічним розладом у експертній практиці
Table 1. Criteria and problems of establishing causal relationship between TBI and mental disorder in expert practice

Критерій Criterion	Вимоги Requirements	Типові проблеми у судово-медичній експертизі Typical problems in forensic medical examination	Частота проблем,% Frequency of problems,%
Часовий критерій Temporal criterion	Розлад розвинувся після ЧМТ у закономірні терміни (для органічних розладів: 0–6 міс.) Disorder developed after TBI within regular timeframes (for organic disorders: 0–6 months)	Великий інтервал часу (більше 6 міс.) викликає сумніви щодо прямого зв'язку Large time interval (more than 6 months) raises doubts about direct relationship	25–30%
		Відсутність точних дат у первинній документації Absence of exact dates in primary documentation	35–40%
		Множинні психотравми після ЧМТ ускладнюють виокремлення наслідків травми Multiple psychotraumas after TBI complicate isolation of injury consequences	15–20%

Продовження таблиці 1 / Continuation of Table 1

Морфологічний критерій Morphological criterion	Наявність структурних змін мозку за даними нейровізуалізації (КТ МРТ) Presence of structural brain changes according to neuroimaging data (CT MRI)	Відсутність нейровізуалізації у воєнний час Absence of neuroimaging in wartime	20–25%
	Відповідність локалізації травми характеру розладу Correspondence of injury localization to disorder nature	Втрата або неповнота первинної медичної документації Loss or incompleteness of primary medical documentation	30–35%
		Евакуація постраждалих без повного обстеження Evacuation of victims without complete examination	15–20%
Клінічний критерій Clinical criterion	Характер розладу відповідає органічному ураженню Disorder nature corresponds to organic damage	Складність диференціювання органічних та реактивних симптомів при коморбідності Difficulty differentiating organic and reactive symptoms in comorbidity	40–45%
	Наявність когнітивних порушень, змін особистості Presence of cognitive impairments, personality changes	Відсутність нейропсихологічного обстеження Absence of neuropsychological examination	25–30%
Критерій виключення Exclusion criterion	Відсутність інших причин розладу Absence of other causes of disorder	Неповні дані про преморбідні психічні особливості Incomplete data on premorbid mental characteristics	30–35%
	Виключення ендегенних психозів, інтоксикацій Exclusion of endogenous psychoses, intoxications	Супутня алкогольна або наркотична залежність Concomitant alcohol or drug dependence	15–18%
		Підозра на симуляцію або агравацію Suspicion of simulation or aggravation	8–12%

Часовий критерій вимагає, щоб психічний розлад розвинувся у закономірні терміни після травми. Для органічних розладів це зазвичай період до шести місяців. Проблема полягає у тому, що у 25–30% випадків часовий інтервал перевищує шість місяців, що викликає обґрунтовані сумніви у прямому причинному зв'язку. У 35–40% випадків точний час розвитку розладу встановити важко через неповноту медичної документації.

Морфологічний критерій передбачає наявність об'єктивних даних про структурне ушкодження мозку, які можна отримати за допомогою комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії. Однак в умовах бойових дій нейровізуалізація не проводиться у 20–25% випадків через відсутність обладнання або необхідність термінової евакуації. У 30–35% випадків первинна медична документація є неповною або втраченою, що значно ускладнює встановлення причинного зв'язку.

Клінічний критерій вимагає відповідності характеру психічного розладу локалізації та тяжкості травми. Найбільші труднощі виникають при коморбідності органічних та реактивних розладів – у 40–45% таких випадків диференціювати їх прояви стає надзвичайно складно. У 25–30% випадків відсутнє нейропсихологічне обстеження, яке могло б об'єктивізувати органічний характер порушень.

Критерій виключення потребує ретельного аналізу інших можливих причин психічного розладу. У 30–35% випадків дані про преморбідні психічні особливості є неповними. У 15–18% випадків ускладнюючим фактором є супутня алкогольна або наркотична залежність. У судовому контексті додатковою проблемою

Temporal criterion requires that mental disorder developed within regular timeframes after injury. For organic disorders, this is usually a period up to six months. The problem is that in 25–30% of cases the time interval exceeds six months, which raises justified doubts about direct causal relationship. In 35–40% of cases, the exact time of disorder development is difficult to establish due to incompleteness of medical documentation.

Morphological criterion presupposes presence of objective data on structural brain damage, which can be obtained through computed tomography or magnetic resonance imaging. However, in combat conditions, neuroimaging is not performed in 20–25% of cases due to absence of equipment or need for urgent evacuation. In 30–35% of cases, primary medical documentation is incomplete or lost, which significantly complicates establishment of causal relationship.

Clinical criterion requires correspondence of mental disorder nature to localization and severity of injury. Greatest difficulties arise in comorbidity of organic and reactive disorders – in 40–45% of such cases, differentiating their manifestations becomes extremely difficult. In 25–30% of cases, neuropsychological examination is absent, which could objectify the organic nature of disorders.

Exclusion criterion requires careful analysis of other possible causes of mental disorder. In 30–35% of cases, data on premorbid mental characteristics are incomplete. In 15–18% of cases, a complicating factor is concomitant alcohol or drug dependence. In judicial context, an additional problem is possibility of simulation

є можливість симуляції або агерації симптомів (8–12% випадків) з метою уникнення відповідальності або отримання інших вигод.

За узагальненими даними, значні труднощі у встановленні причинного зв'язку виникають приблизно у 35–40% випадків судово-медичних експертиз при ЧМТ з підозрою на психічні розлади, аналогічні проблеми виникають і при проведенні судово-психіатричних експертиз. В умовах війни цей відсоток може бути ще вищим через об'єктивні обставини.

Кримінально-правові аспекти: медичний критерій неосудності

Стаття 19 Кримінального кодексу України встановлює медичний та юридичний критерії неосудності, однак не містить переліку конкретних психічних розладів. На основі аналізу судово-психіатричної практики систематизовано підходи до кваліфікації різних психічних наслідків ЧМТ (табл. 2).

or aggravation of symptoms (8–12% of cases) to avoid responsibility or obtain other benefits.

According to generalized data, significant difficulties in establishing causal relationship arise in approximately 35–40% of cases of forensic medical examinations for TBI with suspicion of mental disorders, similar problems arise in conducting forensic psychiatric examinations. In wartime conditions, this percentage may be even higher due to objective circumstances.

Criminal Law Aspects: Medical Criterion of Insanity

Article 19 of the Criminal Code of Ukraine establishes medical and legal criteria for insanity, but does not contain a list of specific mental disorders. Based on analysis of forensic psychiatric practice, approaches to qualification of various mental consequences of TBI were systematized (Table 2).

Таблиця 2. Кваліфікація психічних розладів, зумовлених ЧМТ, у контексті медичного критерію неосудності (ст. 19 КК України)
Table 2. Qualification of mental disorders caused by TBI in context of medical criterion of insanity (Article 19 of Criminal Code of Ukraine)

Діагноз за МКХ-10 Diagnosis according to ICD-10	Підкатегорія ст. 19 КК Subcategory of Article 19 CC	Типовий експертний висновок Typical expert conclusion	Консенсус експертів, % Expert consensus, %
Посттравматична деменція (F02.8) Post-traumatic dementia (F02.8)	Хронічне психічне захворювання Chronic mental illness	Неосудний (у більшості випадків) Insane (in most cases)	95–98%
Органічний розлад особистості, тяжкий (F07.0) Organic personality disorder, severe (F07.0)	Хронічне психічне захворювання або інший хворобливий стан Chronic mental illness or other morbid condition	Неосудний або обмежено осудний Insane or diminished responsibility	60–70%
Органічний розлад особистості, помірний (F07.0) Organic personality disorder, moderate (F07.0)	Інший хворобливий стан Other morbid condition	Обмежено осудний (ст. 20 КК) Diminished responsibility (Article 20 CC)	65–75%
Органічні когнітивні порушення легкі (F06.7) Mild organic cognitive impairment (F06.7)	Може не підпадати під ст. 19 May not fall under Article 19	Зазвичай осудний Usually sane	80–85%
Органічні когнітивні порушення помірно тяжкі (F06.7) Moderate severe organic cognitive impairment (F06.7)	Інший хворобливий стан Other morbid condition	Обмежено осудний або неосудний Diminished responsibility or insane	55–65%
Посткомоційний синдром (F07.2) Postconcussional syndrome (F07.2)	Не підпадає під ст. 19 Does not fall under Article 19	Осудний Sane	90–95%
ПТСР (F43.1) PTSD (F43.1)	Не підпадає під ст. 19 (дискусійно) Does not fall under Article 19 (debatable)	Зазвичай осудний, рідко обмежено осудний Usually sane, rarely diminished responsibility	75–80%
Органічні розлади + ПТСР (коморбідність) Organic disorders + PTSD (comorbidity)	Залежить від органічного компонента Depends on organic component	Часто обмежено осудний або неосудний Often diminished responsibility or insane	Консенсус відсутній Consensus absent (45–55%)

Посттравматична деменція практично завжди є підставою для визнання неосудності (консенсус експертів 95–98%), оскільки грубі порушення інтелекту, пам'яті та критики повністю позбавляють особу здатності усвідомлювати свої дії.

Органічний розлад особистості викликає більше розбіжностей. При тяжкому перебігу цей стан може бути підставою для визнання неосудності, при помірному – зазвичай встановлюється обмежена осудність згідно зі статтею 20 КК України. Однак консенсус

Post-traumatic dementia almost always serves as grounds for recognition of insanity (expert consensus 95–98%), as gross impairments of intellect, memory and criticism completely deprive the person of ability to understand their actions.

Organic personality disorder causes more disagreements. In severe course, this condition may be grounds for recognition of insanity, in moderate – usually diminished responsibility is established according to Article 20 of the Criminal Code of Ukraine. However,

експертів становить лише 60–70%, що свідчить про значну частку спірних випадків.

Посткомоційний синдром за загальним правилом не є підставою для визнання неосудності (консенсус 90–95%), оскільки відноситься до реактивних станів згідно з пунктом 2.1.5 Правил. Посттравматичний стресовий розлад також зазвичай не визнається підставою для неосудності (консенсус 75–80%), хоча при дуже тяжкому перебігу може бути встановлена обмежена осудність.

Найбільше розбіжностей виникає при оцінці коморбідних станів, коли органічні наслідки ЧМТ поєднуються з ПТСР. У таких випадках консенсус експертів відсутній (45–55% експертів мають одну позицію, решта – іншу), що свідчить про необхідність вдосконалення критеріїв оцінки.

Проблема «душевної хвороби» у контексті судово-медичної експертизи

Пункт 2.1.5 Правил передбачає, що ЧМТ кваліфікується як тяжке тілесне ушкодження, якщо вона спричинила душевну хворобу. Однак Правила не дають позитивного визначення цього поняття, а лише вказують, що до психічних захворювань не можна відносити реактивні стани.

Аналіз судово-експертної практики показує таку картину кваліфікації різних психічних розладів як «душевної хвороби» (табл. 3).

expert consensus is only 60–70%, indicating significant proportion of disputed cases.

Postconcussional syndrome as a general rule is not grounds for recognition of insanity (consensus 90–95%), as it belongs to reactive states according to paragraph 2.1.5 of the Rules. Post-traumatic stress disorder is also usually not recognized as grounds for insanity (consensus 75–80%), although in very severe course diminished responsibility may be established.

Greatest disagreements arise in assessment of comorbid conditions, when organic consequences of TBI are combined with PTSD. In such cases, expert consensus is absent (45–55% of experts have one position, the rest – another), indicating need for improvement of assessment criteria.

Problem of «Mental Illness» in Context of Forensic Medical Examination

Paragraph 2.1.5 of the Rules provides that TBI is qualified as severe bodily injury if it caused mental illness. However, the Rules do not provide a positive definition of this concept, but only indicate that reactive states cannot be classified as mental illnesses.

Analysis of forensic expert practice shows the following picture of qualification of various mental disorders as «mental illness» (Table 3).

Таблиця 3. Підходи до кваліфікації психічних розладів як «душевної хвороби» згідно з п. 2.1.5 Правил
Table 3. Approaches to qualification of mental disorders as «mental illness» according to paragraph 2.1.5 of Rules

Психічний розлад Mental disorder	Кваліфікується як «душевна хвороба» Qualified as «mental illness»	Не кваліфікується Not qualified	Спірні випадки Disputed cases	Консенсус експертів Expert consensus
Посттравматична деменція Post-traumatic dementia	95–98%	0–2%	2–3%	Високий High (95–98%)
Органічний розлад особистості, тяжкий Organic personality disorder, severe	60–70%	10–15%	20–25%	Помірний Moderate (60–70%)
Органічний розлад особистості, помірний Organic personality disorder, moderate	20–30%	40–50%	25–30%	Відсутній Absent
Органічні когнітивні порушення, тяжкі Severe organic cognitive impairment	50–60%	15–20%	25–30%	Низький Low (50–60%)
Посткомоційний синдром Postconcussional syndrome	2–5%	90–95%	3–5%	Високий High (90–95% – НЕ є NOT)
ПТСР PTSD	0–3%	92–97%	3–5%	Високий High (92–97% – НЕ є NOT)
Коморбідні стани (органічні + ПТСР) Comorbid conditions (organic + PTSD)	30–40%	25–30%	35–40%	Відсутній Absent

Посттравматична деменція консенсусно визнається душевною хворобою у 95–98% випадків, оскільки є тяжким стійким органічним розладом. Посткомоційний синдром та ПТСР, навпаки, консенсусно не відносяться до душевної хвороби (90–97%), оскільки Правила прямо вказують на їх реактивний характер.

Найбільше розбіжностей виникає при оцінці органічного розладу особистості. При тяжкому перебігу більшість експертів (60–70%) кваліфікують цей стан як душевну хворобу, але у 20–25% випадків питання залишається спірним. При помірному органічному розладі особистості консенсус взагалі відсутній:

Post-traumatic dementia is consensually recognized as mental illness in 95–98% of cases, as it is a severe persistent organic disorder. Postconcussional syndrome and PTSD, on the contrary, are consensually not classified as mental illness (90–97%), as the Rules directly indicate their reactive nature.

Greatest disagreements arise in assessment of organic personality disorder. In severe course, most experts (60–70%) qualify this condition as mental illness, but in 20–25% of cases the question remains disputed. In moderate organic personality disorder, consensus is completely absent: expert opinions are approximately

приблизно порівну розподіляються експертні думки щодо можливості кваліфікації як душевної хвороби, неможливості такої кваліфікації та спірності ситуації.

Ще більше труднощів виникає при коморбідності органічних розладів та ПТСР. У таких випадках у 35–40% експертиз виникає неоднозначна ситуація: чи можна вважати сукупність органічного та реактивного компонентів душевною хворобою? Частина експертів (30–40%) вважає, що якщо домінує органічний компонент, то весь стан можна кваліфікувати як душевну хворобу. Інші (25–30%) дотримуються більш консервативного підходу і вважають, що наявність значного реактивного компонента виключає таку кваліфікацію.

Ця невизначеність, яка виявляється у відсутності консенсусу у 40–50% випадків органічних розладів особистості та коморбідних станів, є наслідком відсутності у Правилах чіткого позитивного визначення душевної хвороби та конкретного переліку психічних розладів, які можуть до неї відноситися.

Втім, слід враховувати, що ступінь тяжкості тілесних ушкоджень при ПТСР визначається на основі судово-психіатричної експертизи, яка має підтвердити діагноз та його причинний зв'язок із травмою. Оскільки ПТСР не кваліфікується як тяжке ушкодження, а оцінюється за критерієм тривалості розладу здоров'я.

Правила застаріли і визначають поняття як «душевна хвороба», втім цей термін у сучасній психіатричній практиці відірваний від медичної реальності. Наразі більш коректним є застосування терміну «розлади психіки та поведінки». Крім того, існуюче поняття «душевна хвороба» з позицій Правил описує ці стани як вкрай серйозні, ігноруючи при цьому інші розлади. Така ж ситуація спостерігається і в медичних критеріях неосудності, що застосовуються в кримінальному законодавстві. Втім, на нашу думку, у нормативно-правових документах не вистачає категоризації таких розладів психіки і поведінки, наприклад, за складністю/тяжкістю тощо.

equally distributed regarding possibility of qualification as mental illness, impossibility of such qualification, and disputable nature of situation.

Even more difficulties arise in comorbidity of organic disorders and PTSD. In such cases, in 35–40% of examinations an ambiguous situation arises: can the combination of organic and reactive components be considered mental illness? Part of experts (30–40%) believe that if organic component dominates, the entire condition can be qualified as mental illness. Others (25–30%) adhere to more conservative approach and believe that presence of significant reactive component excludes such qualification.

This uncertainty, which manifests in absence of consensus in 40–50% of cases of organic personality disorders and comorbid conditions, is a consequence of absence in the Rules of clear positive definition of mental illness and specific list of mental disorders that may belong to it.

However, it should be considered that severity of bodily injuries in PTSD is determined based on forensic psychiatric examination, which must confirm diagnosis and its causal relationship with injury. Since PTSD is not qualified as severe injury, but is assessed by criterion of duration of health disorder.

The Rules are outdated and define concept as «mental illness», however this term in modern psychiatric practice is detached from medical reality. Currently, more correct is use of term «mental and behavioral disorders». In addition, existing concept of «mental illness» from position of Rules describes these conditions as extremely serious, while ignoring other disorders. Same situation is observed in medical criteria of insanity applied in criminal legislation. However, in our opinion, regulatory legal documents lack categorization of such mental and behavioral disorders, for example, by complexity/severity, etc.

ОБГОВОРЕННЯ

Прогнозування ризику психічних розладів на основі зміни структури травматизму

Проведений аналіз виявив негативні зміни у структурі ЧМТ у воєнний період. Майже потрійне зростання частки тяжких ЧМТ серед потерпілих (з $12,0 \pm 2,8\%$ до $35,0 \pm 3,4\%$), значне збільшення частоти ушкодження паренхіми мозку (з $34,5 \pm 6,6\%$ до $45,8 \pm 7,2\%$) та внутрішньочерепних крововиливів (з $37,3 \pm 3,7\%$ до $50,2 \pm 5,6\%$) створюють передумови для зростання кількості осіб з органічними психічними розладами.

Порівняння наших даних з міжнародними літературними джерелами дозволяє прогнозувати потенційний ризик. За даними Georges та Das, при помірних та тяжких ЧМТ психічні розлади розвиваються у значної частини потерпілих [4]. Lindberg та співавт. у дослідженні військових травм встановили високу частоту психічних наслідків при тяжких ЧМТ [9]. Phipps та колеги виявили особливо високу частоту психічних наслідків при вибухових травмах, що є характерними для сучасних бойових дій [12].

Враховуючи те, що у воєнний період частка тяжких ЧМТ зросла до 35%, а травм середньої

DISCUSSION

Predicting Risk of Mental Disorders Based on Changes in Injury Structure

The conducted analysis revealed negative changes in TBI structure during wartime. Almost triple growth in the proportion of severe TBIs among victims (from $12.0 \pm 2.8\%$ to $35.0 \pm 3.4\%$), significant increase in frequency of brain parenchyma damage (from $34.5 \pm 6.6\%$ to $45.8 \pm 7.2\%$) and intracranial hemorrhages (from $37.3 \pm 3.7\%$ to $50.2 \pm 5.6\%$) create prerequisites for growth in the number of persons with organic mental disorders.

Comparison of our data with international literature sources allows prediction of potential risk. According to Georges and Das, mental disorders develop in a significant proportion of victims with moderate and severe TBI [4]. Lindberg and co-authors in a study of military injuries established high frequency of mental consequences in severe TBI [9]. Phipps and colleagues found particularly high frequency of mental consequences in blast injuries, which are characteristic of modern combat operations [12].

Considering that during wartime the proportion of severe TBI increased to 35%, and moderate severity

тяжкості – до 40%, та використовуючи літературні дані про частоту психічних розладів (табл. 4), можна екстраполювати потенційний ризик.

injuries constitute 40%, and using literature data on frequency of mental disorders (Table 4), potential risk can be extrapolated.

Таблиця 4. Частота психічних розладів, зумовлених ЧМТ, за даними міжнародних досліджень
Table 4. Frequency of mental disorders caused by TBI according to international studies

Ступінь тяжкості ЧМТ TBI Severity	Частота психічних розладів, % Frequency of mental disorders, %	Джерело Source
Легка ЧМТ Mild TBI	5–15%	Permenter et al., 2024 [11]
	10–15% (у військових in military personnel)	Kim et al., 2023 [3]
Помірна ЧМТ Moderate TBI	20–35%	Georges & Das, 2024 [4]
Тяжка ЧМТ Severe TBI	40–50%	Lindberg et al., 2022 [9]
	До 60% (при вибухових травмах in blast injuries)	Phipps et al., 2020 [12]

При легких ЧМТ психічні розлади розвиваються відносно рідко – у 5–15% випадків за даними Permenter та співавт. [11]. У військовослужбовців цей показник дещо вищий (10–15%) за даними Kim та співавторів порівняно із цивільними особами, що може бути пов'язано з додатковими стресовими факторами бойової обстановки [3]. При помірних травмах частота зростає до 20–35%, а при тяжких досягає 40–50% [4, 9]. Особливо високі показники спостерігаються при вибухових травмах – до 60%, що пов'язано зі специфічними механізмами ушкодження мозку ударною хвилею [12].

Екстраполюючи ці дані на нашу вибірку (568 випадків у воєнний період): при легких ЧМТ (25%, n=142) можна очікувати розвиток психічних розладів у 14–21 особи (10–15%); при помірних (40%, n=227) – у 45–79 осіб (20–35%); при тяжких (35%, n=199) – у 80–120 осіб (40–60%). Загалом, потенційно у 139–220 осіб (24–39% від усіх потерпілих) внаслідок ЧМТ можуть розвинути психічні розлади різного ступеня тяжкості.

Це означає, що у найближчі роки слід очікувати значного збільшення кількості осіб з органічними та реактивними психічними розладами внаслідок ЧМТ, частина з яких може потребувати судово-психіатричної експертизи у зв'язку з вчиненням правопорушень.

Структура психічних наслідків ЧМТ: органічні та реактивні розлади

Міжнародні дослідження показують, що структура психічних розладів, зумовлених ЧМТ, є гетерогенною і включає як органічні розлади, так і реактивні стани (табл. 5).

In mild TBI, mental disorders develop relatively rarely – in 5–15% of cases according to Permenter and co-authors [11]. In military personnel, this indicator is somewhat higher (10–15%) according to Kim and co-authors compared to civilians, which may be related to additional stress factors of combat environment [3]. In moderate injuries, the frequency increases to 20–35%, and in severe injuries reaches 40–50% [4, 9]. Particularly high rates are observed in blast injuries – up to 60%, which is related to specific mechanisms of brain damage by shock wave [12].

Extrapolating these data to our sample (568 cases during wartime): in mild TBI (25%, n=142) development of mental disorders can be expected in 14–21 persons (10–15%); in moderate (40%, n=227) – in 45–79 persons (20–35%); in severe (35%, n=199) – in 80–120 persons (40–60%). Overall, potentially in 139–220 persons (24–39% of all victims) mental disorders of varying severity may develop as a result of TBI.

This means that in coming years, a significant increase in the number of persons with organic and reactive mental disorders as a result of TBI should be expected, some of whom may require forensic psychiatric examination in connection with commission of offenses.

Structure of Mental Consequences of TBI: Organic and Reactive Disorders

International studies show that the structure of mental disorders caused by TBI is heterogeneous and includes both organic disorders and reactive states (Table 5).

Таблиця 5. Класифікація психічних розладів зумовлених ЧМТ за МКХ-10 та їх частота за даними літератури
Table 5. Classification of mental disorders caused by TBI according to ICD-10 and their frequency according to literature

Категорія Category	Діагноз (код МКХ-10) Diagnosis (ICD-10 code)	Частота за даними літератури Frequency according to literature	Кваліфікація за Правилами (1995) на основі попередньої судово-психіатричної експертизи Qualification under Rules (1995) based on previous forensic psychiatric examination
Органічні розлади Organic disorders	Органічний розлад особистості (F07.0) Organic personality disorder (F07.0)	5–15% при тяжких ЧМТ in severe TBI [13]	Спірна («душевна хвороба»?) Controversial («mental illness»?)
	Посткомозійний синдром (F07.2) Postconcussional syndrome (F07.2)	10–25% при легких ЧМТ in mild TBI [11]	Реактивний стан (НЕ душевна хвороба) Reactive state (NOT mental illness)
	Органічні когнітивні порушення (F06.7) Organic cognitive impairment (F06.7)	15–30% при ЧМТ середнього ступеня in moderate TBI [14]	Залежно від тяжкості Depending on severity

Продовження таблиці 5 / Continuation of Table 5

	Посттравматична деменція (F02.8) Post-traumatic dementia (F02.8)	2–10% при тяжких ЧМТ in severe TBI [15]	Душевна хвороба Mental illness
	Органічні афективні розлади (F06.3) Organic affective disorders (F06.3)	5–10% [13]	Залежно від характеру Depending on nature
Реактивні стани Reactive states	ПТСР (F43.1) PTSD (F43.1)	20–40% при ЧМТ + психотравма in TBI + psychotrauma [17, 18]	Реактивний стан (НЕ душевна хвороба) Reactive state (NOT mental illness)
	Депресія (F32–F33) Depression (F32–F33)	15–30% [21]	Реактивний стан Reactive state
	Тривожні розлади (F41) Anxiety disorders (F41)	10–20% [21]	Реактивний стан Reactive state
Коморбідні стани Comorbid conditions	Органічні + ПТСР Organic + PTSD	10–20% при бойових ЧМТ in combat TBI [12, 22]	Складність кваліфікації Complexity of qualification
Категорія Category	Діагноз (код МКХ-10) Diagnosis (ICD-10 code)	Частота за даними літератури Frequency according to literature	Кваліфікація за Правилами (1995) на основі попередньої судово-психіатричної експертизи Qualification under Rules (1995) based on previous forensic psychiatric examination

Серед органічних розладів найбільше практичне значення для судово-експертної оцінки має органічний розлад особистості (F07.0), який розвивається у 5–15% випадків тяжких ЧМТ за даними Лі та співавт. [13]. Цей стан характеризується стійкими змінами особистості, порушенням контролю імпульсів, емоційною лабільністю та зниженням критики до своєї поведінки. Посттравматична деменція (F02.8), хоча й зустрічається рідше (2–10% за даними Mehta та колеґ [15]), практично завжди призводить до визнання неосудності через грубі порушення когнітивних функцій.

При легких ЧМТ найчастішим наслідком є посткомоційний синдром (F07.2), який діагностується у 10–25% випадків за даними Permenter та співавт. [11, 16]. Згідно з пунктом 2.1.5 Правил судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, посткомоційний синдром відноситься до реактивних станів і не може кваліфікуватися як душевна хвороба, а отже, й не є підставою для неосудності.

Особливу категорію становлять реактивні психічні стани, серед яких провідну роль відіграє посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). За даними Bryant та Stein і співавт., ПТСР розвивається у 20–40% осіб, які отримали ЧМТ в умовах психотравмуючої ситуації [18, 19]. В умовах війни, коли ЧМТ часто поєднується з загрозою життю, втратою товаришів або родичів, частота ПТСР може бути особливо високою.

Значну складність для експертної оцінки становлять коморбідні стани, коли органічні розлади, зумовлені ЧМТ, поєднуються з ПТСР. За даними спеціалізованих досліджень бойових травм Phipps та колеґ Cowansage та співавт., така коморбідність спостерігається у 10–20% випадків [12, 22].

Порівняння наших даних про частоту ушкодження паренхіми мозку ($45,8 \pm 7,2\%$ у воєнний період) з літературними даними про частоту органічних розладів при тяжких ЧМТ (5–15% для органічного розладу особистості, 2–10% для деменції) дозволяє припустити, що серед осіб з тяжкими ЧМТ потенційно може розвинути органічний розлад особистості у 5–15% випадків, а посттравматична деменція – у 2–10%

Among organic disorders, the greatest practical significance for forensic expert assessment is organic personality disorder (F07.0), which develops in 5–15% of severe TBI cases according to Li and co-authors [13]. This condition is characterized by persistent personality changes, impaired impulse control, emotional lability, and reduced criticism of one's behavior. Post-traumatic dementia (F02.8), although occurring less frequently (2–10% according to Mehta and colleagues [15]), almost always leads to recognition of insanity due to gross impairment of cognitive functions.

In mild TBI, the most common consequence is postconcussional syndrome (F07.2), which is diagnosed in 10–25% of cases according to Permenter and co-authors [11, 16]. According to paragraph 2.1.5 of the Rules for forensic medical determination of severity of bodily injuries, postconcussional syndrome is classified as a reactive state and cannot be qualified as mental illness, and therefore is not grounds for insanity.

A special category consists of reactive mental states, among which post-traumatic stress disorder (PTSD) plays a leading role. According to Bryant and Stein and co-authors, PTSD develops in 20–40% of persons who sustained TBI in psychotraumatic situations [18, 19]. In wartime conditions, when TBI is often combined with life threats, loss of comrades or relatives, the frequency of PTSD may be particularly high.

Comorbid conditions, when organic disorders caused by TBI are combined with PTSD, present significant complexity for expert assessment. According to specialized studies of combat injuries by Phipps and colleagues and Cowansage and co-authors, such comorbidity is observed in 10–20% of cases [12, 22].

Comparison of our data on frequency of brain parenchyma damage ($45.8 \pm 7.2\%$ during wartime) with literature data on frequency of organic disorders in severe TBI (5–15% for organic personality disorder, 2–10% for dementia) allows us to assume that among persons with severe TBI, organic personality disorder may potentially develop in 5–15% of cases, and post-traumatic dementia – in 2–10% of cases. This constitutes

випадків. Це складає суттєву категорію осіб, які можуть потребувати судово-психіатричної експертизи щодо осудності у майбутньому.

Проблема коморбідності: органічні розлади та ПТСР

Особливу увагу привертає проблема коморбідності органічних розладів внаслідок ЧМТ та ПТСР. За даними спеціалізованих досліджень, така коморбідність спостерігається у 10–20% випадків бойових травм [12, 22]. Патолофізіологічний зв'язок між цими станами має складний характер.

З одного боку, ЧМТ сама по собі може підвищувати вразливість до розвитку ПТСР через ушкодження структур лімбічної системи, які відповідають за регуляцію емоцій та стресової відповіді [23, 24]. Ушкодження префронтальної кори знижує здатність до контролю емоцій та когнітивної переробки травматичних спогадів. З іншого боку, сама психотравмуюча подія, яка призвела до ЧМТ, є самостійним фактором ризику розвитку ПТСР.

Дослідження Stein та співавт. показало, що навіть легка ЧМТ подвоює ризик ПТСР порівняно з травмою без ушкодження голови [19]. При тяжких травмах, отриманих у бойових умовах, обидва механізми діють синергічно, створюючи високий ризик коморбідності.

Для експертної практики це означає необхідність ретельного диференціювання симптомів. Когнітивні порушення, емоційна лабільність, порушення сну можуть бути проявом як органічного ушкодження мозку, так і ПТСР. Об'єктивізація органічного компонента потребує нейровізуалізації та нейропсихологічного тестування, які не завжди доступні, особливо в умовах війни (наші дані показують відсутність нейровізуалізації у 20–25% випадків воєнного періоду). Це створює реальні труднощі для експертів при вирішенні питання, чи є психічний розлад органічним (що може бути підставою для неосудності), чи реактивним (що зазвичай не є такою підставою).

Правова невизначеність: порушення принципу визначеності

Фундаментальною проблемою, виявленою дослідженням, є відсутність чіткого переліку психічних розладів як у статті 19 КК України, так і критеріїв душевної хвороби у пункті 2.1.5 Правил. Це порушує один із базових принципів верховенства права – принцип правової визначеності, згідно з яким норми права мають бути чіткими і передбачуваними.

Коли один і той самий діагноз – органічний розлад особистості – у різних випадках кваліфікується по-різному (наші дані показують консенсус експертів лише у 60–70% випадків тяжкого перебігу та відсутність консенсусу при помірному перебігу), це свідчить про системну проблему. Така невизначеність створює простір для суб'єктивізму експертних оцінок і може призводити до різного ставлення до осіб, які перебувають у подібних ситуаціях.

Міжнародний досвід показує різні підходи до вирішення цієї проблеми. Україна фактично використовує змішаний підхід, але відсутність чітких критеріїв робить його непослідовним.

a significant category of persons who may require forensic psychiatric examination regarding sanity in the future.

Problem of Comorbidity: Organic Disorders and PTSD

The problem of comorbidity of organic disorders resulting from TBI and PTSD deserves special attention. According to specialized studies, such comorbidity is observed in 10–20% of combat injury cases [12, 22]. The pathophysiological relationship between these conditions is complex.

On one hand, TBI itself can increase vulnerability to PTSD development through damage to limbic system structures responsible for emotion regulation and stress response [23, 24]. Damage to the prefrontal cortex reduces ability to control emotions and cognitively process traumatic memories. On the other hand, the psychotraumatic event that led to TBI is an independent risk factor for PTSD development.

Stein and co-authors' study showed that even mild TBI doubles the risk of PTSD compared to injury without head damage [19]. In severe injuries sustained in combat conditions, both mechanisms act synergistically, creating high risk of comorbidity.

For expert practice, this means the need for careful differentiation of symptoms. Cognitive impairment, emotional lability, sleep disturbances can be manifestations of both structural brain damage (organic component) and reaction to psychotraumatic event (reactive component). Objectification of the organic component requires neuroimaging and neuropsychological testing, which are not always available, especially in wartime conditions (our data show absence of neuroimaging in 20–25% of wartime cases). This creates real difficulties for experts in resolving the question of whether the mental disorder is organic (which may be grounds for insanity) or reactive (which is usually not such grounds).

Legal Uncertainty: Violation of Principle of Certainty

A fundamental problem revealed by the study is the absence of a clear list of mental disorders both in Article 19 of the Criminal Code of Ukraine and criteria for mental illness in paragraph 2.1.5 of the Rules. This violates one of the basic principles of rule of law – the principle of legal certainty, according to which legal norms must be clear and predictable.

When the same diagnosis – organic personality disorder – is qualified differently in different cases (our data show expert consensus in only 60–70% of severe cases and absence of consensus in moderate cases), this indicates a systemic problem. Such uncertainty creates room for subjectivity of expert assessments and can lead to different treatment of persons in similar situations.

International experience shows different approaches to solving this problem. Ukraine actually uses a mixed approach, but the absence of clear criteria makes it inconsistent.

Our data on absence of expert consensus in 40–50% of cases of diagnosing complex conditions confirms the need to develop clear methodological recommendations

Наші дані про відсутність консенсусу експертів у 40–50% випадків органічних розладів особистості та коморбідних станів підтверджують необхідність розробки чітких методичних рекомендацій, які б містили конкретний перелік психічних розладів, що можуть кваліфікуватися як душевна хвороба, та критерії їх оцінки.

Особливості встановлення причинного зв'язку в умовах війни

Наше дослідження виявило, що в умовах війни встановлення причинного зв'язку між ЧМТ та психічним розладом ускладнюється низкою об'єктивних факторів. Неповнота первинної медичної документації (30–35% випадків за нашими даними), відсутність нейровізуалізації (20–25% випадків), множинні психотравматичні події створюють додаткові перешкоди.

Особливо складною є ситуація з часовим критерієм. У наших даних у 25–30% випадків часовий інтервал перевищував шість місяців, що викликає обґрунтовані сумніви у безпосередньому причинному зв'язку. Однак деякі органічні розлади можуть проявлятися через тривалий час внаслідок прогресуючої нейродегенерації, як показали Gardner та співавт. у дослідженнях зв'язку між ЧМТ та деменцією [17]. Це вимагає індивідуального підходу у кожному випадку.

У судовому контексті окремою проблемою є можливість симуляції або агґравації симптомів (8–12% випадків за нашими даними). Виявлення симуляції потребує спеціальних методів, однак ці методи не завжди доступні в Україні.

Порівняння наших даних (значні труднощі у встановленні причинного зв'язку у 35–40% випадків) з літературними джерелами показує, що ця проблема є загальною для судово-експертної практики у всьому світі, але в умовах війни вона посилюється через об'єктивні обставини.

Цивільне населення як особлива категорія потерпілих

Важливою особливістю воєнного періоду в Україні є те, що ЧМТ отримує значна кількість цивільних осіб внаслідок обстрілів та вибухів. За даними Kong та співавт., військова ЧМТ є викликом, який охоплює як неврологію, так і психіатрію [2]. Dubinski та Kolesnyk підкреслюють особливості нейрохірургічної допомоги в умовах війни в Україні [1].

Це створює додаткові виклики для судово-експертної системи, оскільки традиційно більшість досліджень психічних розладів, зумовлених ЧМТ, проводилися на військовослужбовцях [3, 9, 12]. Екстраполяція цих даних на цивільне населення потребує обережності та врахування специфічних факторів ризику.

Наша вибірка включає як військових, так і цивільних осіб, але детальний аналіз розподілу за цими категоріями не проводився через обмеження даних. Це питання потребує окремого дослідження у майбутньому.

Патофізіологічні механізми психічних розладів, зумовлених ЧМТ

Результати нашого дослідження, які показують значне зростання частоти ушкодження речовини мозку та внутрішньочерепних крововиливів у воєнний

that would contain a specific list of mental disorders that can be qualified as mental illness and criteria for their assessment.

Features of Establishing Causal Relationship in Wartime

Our study revealed that in wartime conditions, establishing causal relationship between TBI and mental disorder is complicated by a number of objective factors. Incompleteness of primary medical documentation (30–35% of cases according to our data), absence of neuroimaging (20–25% of cases), multiple psychotraumatic events create additional obstacles.

The situation with time criterion is particularly difficult. In our data, in 25–30% of cases the time interval exceeded six months, which raises justified doubts about direct causal relationship. However, some organic disorders may manifest after a long time due to progressive neurodegeneration, as shown by Gardner and co-authors in studies of the relationship between TBI and dementia [17]. This requires individual approach in each case.

In judicial context, simulation or aggravation of symptoms is a separate problem (8–12% of cases according to our data). Detection of simulation requires special methods, but these methods are not always available in Ukraine.

Comparison of our data (significant difficulties in establishing causal relationship in 35–40% of cases) with literature sources shows that this problem is common to forensic expert practice worldwide, but in wartime conditions it is exacerbated by objective circumstances.

Civilian Population as Special Category of Victims

An important feature of the wartime period in Ukraine is that a significant number of civilians sustain TBI as a result of shelling and explosions. According to Kong and co-authors, military TBI is a challenge encompassing both neurology and psychiatry [2]. Dubinski and Kolesnyk emphasize features of neurosurgical care in wartime conditions in Ukraine [1].

This creates additional challenges for the forensic expert system, as traditionally most studies of mental disorders caused by TBI were conducted on military personnel [3, 9, 12]. Extrapolation of these data to civilian population requires caution and consideration of specific risk factors.

Our sample includes both military and civilian persons, but detailed analysis of distribution by these categories was not conducted due to data limitations. This issue requires separate research in the future.

Pathophysiological Mechanisms of Mental Disorders Caused by TBI

Results of our study, which show significant increase in frequency of brain substance damage and intracranial hemorrhages during wartime, are consistent with data

період, узгоджуються з даними про патофізіологічні механізми розвитку психічних розладів після ЧМТ.

За даними Li та співавт., органічні психічні розлади після ЧМТ є результатом структурних та функціональних змін мозку [13]. Дослідження Landvater та колег показали зв'язок між ЧМТ та порушеннями сну у військових і ветеранів, що впливає на подальший розвиток психічних розладів [14].

Ogonah та співавт. провели систематичний огляд наслідків ЧМТ для здоров'я, підтверджуючи широкий спектр можливих психічних порушень [25]. Livingston та колеги у звіті Комісії Lancet про деменцію включили ЧМТ як важливий фактор ризику когнітивного зниження [26].

Наші дані про зростання частоти внутрішньочерепних крововиливів з $37,3 \pm 3,7\%$ до $50,2 \pm 5,6\%$ особливо важливі, оскільки саме крововиливи створюють найбільший ризик структурного ушкодження мозкової тканини і, відповідно, розвитку органічних психічних розладів.

Зв'язок між ЧМТ та деменцією: довготривалі наслідки

Окрему увагу привертають дослідження довготривалих наслідків ЧМТ, зокрема розвитку деменції. За даними Gardner та співавт., ЧМТ є значущим фактором ризику розвитку деменції у цивільних осіб та ветеранів [17]. Hanrahan та колеги у систематичному огляді підтвердили підвищений ризик деменції після ЧМТ [27].

Schneider та співавт. показали, що ЧМТ асоціюється з когнітивними змінами протягом 30 років спостереження в осіб похилого віку [28]. El-Menyar та колеги описали двонаправлений зв'язок між деменцією та ЧМТ, підкреслюючи складність цієї проблеми [29].

Ці дані мають важливе значення для прогнозування довготривалих наслідків зростання тяжких ЧМТ у воєнний період. Особи, які зараз отримали тяжкі травми, можуть мати підвищений ризик розвитку деменції через десятиліття, що створює додаткове навантаження на систему охорони здоров'я та соціального забезпечення.

Коморбідність ПТСР та інших психічних розладів

Окремої уваги заслуговує проблема коморбідності ПТСР з іншими психічними розладами після ЧМТ. Desmarais та співавт. дослідили взаємозв'язок між ПТСР та деменцією, показавши складність їх співіснування [30]. Simonovic та колеги провели комплексне дослідження співіснування ПТСР та депресії в осіб з ЧМТ та без неї [31].

O'Neil та співавт. виявили асоціації між ПТСР та посткомісійними симптомами у лонгітюдній когорті військових з ЧМТ [20]. Liu та Yi у мультиваріантному логістичному аналізі визначили фактори ризику психічних розладів після ЧМТ [21].

Dieter та Engel підкреслюють, що ЧМТ та ПТСР є коморбідними наслідками війни, які створюють особливі виклики для діагностики та лікування [23]. Ця коморбідність особливо складна для судово-експертної оцінки, оскільки симптоми часто перекриваються і важко визначити, який компонент домінує.

on pathophysiological mechanisms of mental disorder development after TBI.

According to Li and co-authors, organic mental disorders after TBI are the result of structural and functional brain changes [13]. Landvater and colleagues' study showed relationship between TBI and sleep disturbances in military personnel and veterans, which affects subsequent mental disorder development [14].

Ogonah and co-authors conducted systematic review of TBI health consequences, confirming wide spectrum of possible mental disorders [25]. Livingston and colleagues in Lancet Commission report on dementia included TBI as important risk factor for cognitive decline [26].

Our data on increase in frequency of intracranial hemorrhages from $37.3 \pm 3.7\%$ to $50.2 \pm 5.6\%$ are particularly important, as hemorrhages create greatest risk of structural brain tissue damage and, accordingly, development of organic mental disorders.

Relationship Between TBI and Dementia: Long-term Consequences

Long-term consequences of TBI, particularly dementia development, deserve special attention. According to Gardner and co-authors, TBI is a significant risk factor for dementia development in civilians and veterans [17]. Hanrahan and colleagues in systematic review confirmed increased risk of dementia after TBI [27].

Schneider and co-author showed that TBI is associated with cognitive changes over 30 years of observation in elderly persons [28]. El-Menyar and colleagues described bidirectional relationship between dementia and TBI, emphasizing complexity of this problem [29].

These data are important for predicting long-term consequences of increased severe TBI during wartime. Persons who now sustained severe injuries may have increased risk of dementia development in decades, creating additional burden on healthcare and social security systems.

Comorbidity of PTSD and Other Mental Disorders

The problem of PTSD comorbidity with other mental disorders after TBI deserves special attention. Desmarais and co-authors studied relationship between PTSD and dementia, showing complexity of their coexistence [30]. Simonovic and colleagues conducted comprehensive study of coexistence of PTSD and depression in persons with and without TBI [31].

O'Neil and co-authors found associations between PTSD and postconcussional symptoms in longitudinal cohort of military personnel with TBI [20]. Liu and Yi in multivariate logistic analysis identified risk factors for mental disorders after TBI [21].

Dieter and Engel emphasize that TBI and PTSD are comorbid consequences of war that create special challenges for diagnosis and treatment [23]. This comorbidity is particularly complex for forensic expert assessment, as symptoms often overlap and it is difficult to determine which component dominates.

Особливості експертної оцінки при коморбідних станах

Наші дані показують, що при коморбідних станах (органічні розлади + ПТСР) консенсус експертів відсутній – лише 45–55% експертів мають узгоджену позицію. Це відображає фундаментальну складність диференціювання органічних та реактивних симптомів.

Cowansage та співавт. детально дослідили генетичні та периферичні біомаркери коморбідних ПТСР та ЧМТ, показавши біологічну основу їх взаємозв'язку [22]. Для експерта завдання полягає у тому, щоб визначити, які з симптомів є наслідком структурного ушкодження мозку (органічний компонент), а які – реакцією на психотравматичну подію (реактивний компонент).

Наші дані про відсутність нейропсихологічного обстеження у 25–30% випадків особливо проблематичні саме для коморбідних станів, оскільки нейропсихологічне тестування є одним з найважливіших інструментів об'єктивізації органічного компонента. Без таких даних експерт змушений спиратися переважно на клінічну оцінку, що збільшує ймовірність суб'єктивізму.

ВИСНОВКИ

Війна суттєво змінила структуру черепно-мозкового травматизму: майже потрійне зростання тяжких травм (з 12,0% до 35,0%), збільшення ураження паренхіми мозку (з 34,5% до 45,8%) та внутрішньочерепних крововиливів (з 37,3% до 50,2%), що створює передумови для зростання кількості осіб з органічними психічними розладами.

За міжнародними даними, при тяжких ЧМТ психічні розлади розвиваються у 40–60% випадків. Екстраполюючи на воєнний період, потенційно у 24–39% потерпілих можуть розвинути психічні розлади, зумовлені ЧМТ, частина з яких потребуватиме судово-психіатричної експертизи щодо осудності.

Встановлення причинного зв'язку між ЧМТ та психічним розладом ускладнюється у 35–40% випадків через неповноту документації, відсутність нейровізуалізації, великий часовий інтервал та коморбідність.

Відсутність експертного консенсусу у 40–50% випадків діагностики складних станів підтверджує, що застарілість поняття «душевна хвороба» провокує суб'єктивізм експертних оцінок. Це вимагає впровадження нових методичних стандартів із чіткою категоризацією розладів за тяжкістю, що дозволить уніфікувати як критерії судово-медичної оцінки ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, так і судово-психіатричної експертизи з визначенням осудності, забезпечивши їх відповідність вимогам сучасного правосуддя і доказової медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Dubinski D., Kolesnyk V. War in Ukraine: a neurosurgical perspective. *Acta Neurochirurgica*. 2022. Vol. 164, P. 3071–3074. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05388-3>
2. Kong L.Z., Zhang R.L., Hu S.H., Lai J.B. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Military Medical Research*. 2022. Vol. 9, P. 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00363-y>
3. Kim S.Y., Yeh P.H., Ollinger J.M., Morris H.D., Hood M.N., Ho V.B., et al. Military-related mild traumatic brain injury: clinical characteristics, advanced

Features of Expert Assessment in Comorbid Conditions

Our data show that in comorbid conditions (organic disorders + PTSD) expert consensus is absent – only 45–55% of experts have agreed position. This reflects fundamental complexity of differentiating organic and reactive symptoms.

Cowansage and co-authors studied in detail genetic and peripheral biomarkers of comorbid PTSD and TBI, showing biological basis of their relationship [22]. For expert, the task is to determine which symptoms are consequence of structural brain damage (organic component) and which are reaction to psychotraumatic event (reactive component).

Our data on absence of neuropsychological examination in 25–30% of cases are particularly problematic for comorbid conditions, as neuropsychological testing is one of the most important tools for objectifying organic component. Without such data, expert is forced to rely mainly on clinical assessment, which increases probability of subjectivity.

CONCLUSIONS

War significantly changed TBI structure: almost triple increase in severe injuries (from 12.0% to 35.0%), increase in brain parenchyma damage (from 34.5% to 45.8%) and intracranial hemorrhages (from 37.3% to 50.2%), creating prerequisites for growth in number of persons with organic mental disorders.

According to international data, in severe TBI mental disorders develop in 40–60% of cases. Extrapolating to wartime period, potentially in 24–39% of victims mental disorders caused by TBI may develop, some of whom will require forensic psychiatric examination regarding sanity.

Establishing causal relationship between TBI and mental disorder is complicated in 35–40% of cases due to incompleteness of documentation, absence of neuroimaging, large time interval, and comorbidity.

Absence of expert consensus in 40–50% of cases of diagnosing complex conditions confirms that obsolescence of «mental illness» concept provokes subjectivity of expert assessments. This requires introduction of new methodological standards with clear categorization of disorders by severity, which will allow unification of both criteria for forensic medical assessment of severity of bodily injuries and forensic psychiatric examination with determination of sanity, ensuring their compliance with requirements of modern justice and evidence-based medicine.

REFERENCES

1. Dubinski D., Kolesnyk V. War in Ukraine: a neurosurgical perspective. *Acta Neurochirurgica*. 2022;164:3071–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05388-3>
2. Kong LZ, Zhang RL, Hu SH, Lai JB. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Military Medical Research*. 2022;9:2. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00363-y>
3. Kim SY, Yeh PH, Ollinger JM, Morris HD, Hood MN, Ho VB, et al. Military-related mild traumatic brain injury: clinical characteristics, advanced

- neuroimaging, and molecular mechanisms. *Translational Psychiatry*. 2023; Vol. 13, P. 289. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02569-1>
4. Georges A., Das J.M. Traumatic Brain Injury (Archive). *StatPearls [Internet]*. 2025. URL: <https://surl.li/uvvgqnb>
5. Кримінальний кодекс України. Відомості Верховної Ради України. 2001 № 2341-III. URL: <https://surl.li/xidpxy>
6. Про розвиток і вдосконалення судово-медичної служби України: Наказ Міністерства Охорони Здоров'я України. 1995. № 6. URL: <https://surl.li/lrfdho>
7. Pletenetska A.O., Varfolomeiev Y.A., Demchenko I.S. Characteristics of therapeutic and diagnostic errors in the management of traumatic brain injury by healthcare professionals: insights from forensic medical examinations on the quality of medical care. *Wiadomości Lekarskie*. 2024. Vol. 77, № 11. P. 2232–2238. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLEK/197102>
8. Tussey, C. M, Lacritz M, Arredondo BC, Marcopulos B. Forensic Neuropsychological Foundations in Competency to Stand Trial Evaluations. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2025. Vol. 40, № 2. P. 256–271. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/aeae084>
9. Lindberg M.A., Moy Martin E.M., Marion D.W. Military Traumatic Brain Injury: The History, Impact, and Future. *Journal of Neurotrauma*. 2022. Vol. 39, № 17–18. P. 1133–1145. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2022.0103>
10. Hussain S.F., Raza Z., Cash A.T.G., Zampieri T., Mazzoli R.A., Kardon R.H., et al. Traumatic brain injury and sight loss in military and veteran populations: a review. *Military Medical Research*. 2021. Vol. 8, P. 42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00334-3>
11. Permenter M.R., Fernández-de Thomas R.J., Sherman A.L. Postconcussive syndrome. *StatPearls [Internet]*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534786>
12. Phipps H., Mondello S., Wilson A., Dittmer T., Rohde N.N., Schroeder P.J., et al. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*. 2020. Vol. 11, P. 559318. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559318>
13. Li L.M., Carson A., Dams-O'Connor K. Psychiatric sequelae of traumatic brain injury: future directions in research. *Nature Reviews Neurology*. 2023. Vol. 19, P. 556–571. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00853-8>
14. Landvater J., Kim S., Caswell K., Kwon C., Odafe E., Roe G., et al. Traumatic brain injury and sleep in military and veteran populations: a literature review. *NeuroRehabilitation*. 2024. Vol. 55, № 3. P. 245–270. DOI: <https://doi.org/10.3233/NRE-230380>
15. Mehta S., Devito L., Patsakos E.M., Devito J., Velikonja D., Bayley M., et al. Updated Canadian Clinical Practice Guideline for the Rehabilitation of Adults With Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Mental Health Recommendations. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2024. Vol. 39, № 5. P. 359–368. DOI: <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000961>
16. Рудас І.А., Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В. Поширеність, біомеханіка та нейрометаболічний каскад черепно-мозкової травми: фокус на посткомозійний синдром. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. Т. 3, № 25. С. 317–337. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-25-09>
17. Gardner R.C., Bahorik A., Kornblith E.S., Allen I.E., Plassman B.L., Yaffe K. Systematic Review, Meta-Analysis, and Population Attributable Risk of Dementia Associated with Traumatic Brain Injury in Civilians and Veterans. *Journal of Neurotrauma*. 2023. Vol. 40, № 7–8. P. 620–634. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2022.0041>
18. Bryant R.A. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019. Vol. 18, № 3. P. 259–269. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20656>
19. Stein M.B., Jain S., Giacino J.T., Levin H., Dikmen S., Nelson L., et al. Risk of Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression in Civilian Patients After Mild Traumatic Brain Injury. A TRACK-TBI Study. *JAMA Psychiatry*. 2019. Vol. 76, № 3. P. 249–258. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4288>
20. O'Neil M.E., Klyce D.W., Pogoda T.K., Cifu D.X., Eggleston B.E., Cameron D.C., et al. Associations Among PTSD and Postconcussive Symptoms in the Long-Term Impact of Military-Relevant Brain Injury Consortium—Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Prospective, Longitudinal Study Cohort. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2021. Vol. 36, № 6. P. E363–E372. DOI: <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000665>
21. Liu H., Yi T. Risk factors for psychiatric disorders following traumatic brain injury: a multivariate logistic regression analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2024. Vol. 15, P. 1499894. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1499894>
22. Cowansage K., Nair R., Lara-Ruiz J.M., Berman D.E., Boyd C.C., Milligan T.L., et al. Genetic and peripheral biomarkers of comorbid posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury: a systematic review. *Frontiers in Neurology*. 2025. Vol. 16, P. 1500667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1500667>
- neuroimaging, and molecular mechanisms. *Translational Psychiatry*. 2023;13:289. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02569-1>
4. Georges A, Das JM. Traumatic Brain Injury (Archive). *StatPearls [Internet]*. 2025. URL: <https://surl.li/uvvgqnb>
5. Criminal Code of Ukraine. Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy. 2001;2341-III. (in Ukrainian). URL: <https://surl.li/xidpxy>
6. On the Development and Improvement of the Forensic Medical Service of Ukraine: Order of the Ministry of Health of Ukraine. 1995;6. (in Ukrainian). URL: <https://surl.li/lrfdho>
7. Pletenetska AO, Varfolomeiev YA, Demchenko IS. Characteristics of therapeutic and diagnostic errors in the management of traumatic brain injury by healthcare professionals: insights from forensic medical examinations on the quality of medical care. *Wiadomości Lekarskie*. 2024;77(11):2232–38. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLEK/197102>
8. Tussey, C. M, Lacritz M, Arredondo BC, Marcopulos B. Forensic Neuropsychological Foundations in Competency to Stand Trial Evaluations. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2025;40(2):256–71. DOI: <https://doi.org/10.1093/arclin/aeae084>
9. Lindberg MA, Moy Martin EM, Marion DW. Military Traumatic Brain Injury: The History, Impact, and Future. *Journal of Neurotrauma*. 2022;39(17–18):1133–45. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2022.0103>
10. Hussain SF, Raza Z, Cash ATG, Zampieri T, Mazzoli RA, Kardon RH, et al. Traumatic brain injury and sight loss in military and veteran populations: a review. *Military Medical Research*. 2021;8:42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00334-3>
11. Permenter MR, Fernández-de Thomas RJ, Sherman AL. Postconcussive syndrome. *StatPearls [Internet]*. 2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534786>
12. Phipps H, Mondello S, Wilson A, Dittmer T, Rohde NN, Schroeder PJ, et al. Characteristics and Impact of U.S. Military Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*. 2020;11:559318. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.559318>
13. Li LM, Carson A, Dams-O'Connor K. Psychiatric sequelae of traumatic brain injury: future directions in research. *Nature Reviews Neurology*. 2023;19:556–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00853-8>
14. Landvater J, Kim S, Caswell K, Kwon C, Odafe E, Roe G, et al. Traumatic brain injury and sleep in military and veteran populations: a literature review. *NeuroRehabilitation*. 2024;55(3):245–70. DOI: <https://doi.org/10.3233/NRE-230380>
15. Mehta S, Devito L, Patsakos EM, Devito J, Velikonja D, Bayley M, et al. Updated Canadian Clinical Practice Guideline for the Rehabilitation of Adults With Moderate to Severe Traumatic Brain Injury: Mental Health Recommendations. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2024;39(5):359–68. DOI: <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000961>
16. Rudas IA, Matvieienko MS, Hladkykh FV. Prevalence, biomechanics, and neuro-metabolic cascade of traumatic brain injury: a focus on post-concussion syndrome. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. (in Ukrainian). 2024;3(25):317–37. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2024-25-09>
17. Gardner RC, Bahorik A, Kornblith ES, Allen IE, Plassman BL, Yaffe K. Systematic Review, Meta-Analysis, and Population Attributable Risk of Dementia Associated with Traumatic Brain Injury in Civilians and Veterans. *Journal of Neurotrauma*. 2023;40(7–8):620–34. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2022.0041>
18. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259–69. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.20656>
19. Stein MB, Jain S, Giacino JT, Levin H, Dikmen S, Nelson L, et al. Risk of Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression in Civilian Patients After Mild Traumatic Brain Injury. A TRACK-TBI Study. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(3):249–58. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.4288>
20. O'Neil ME, Klyce DW, Pogoda TK, Cifu DX, Eggleston BE, Cameron DC, et al. Associations Among PTSD and Postconcussive Symptoms in the Long-Term Impact of Military-Relevant Brain Injury Consortium—Chronic Effects of Neurotrauma Consortium Prospective, Longitudinal Study Cohort. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 2021;36(6):E363–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000665>
21. Liu H, Yi T. Risk factors for psychiatric disorders following traumatic brain injury: a multivariate logistic regression analysis. *Frontiers in Psychiatry*. 2024;15:1499894. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1499894>
22. Cowansage K, Nair R, Lara-Ruiz JM, Berman DE, Boyd CC, Milligan TL, et al. Genetic and peripheral biomarkers of comorbid posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury: a systematic review. *Frontiers in Neurology*. 2025;16:1500667. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1500667>

23. Dieter J.N.I., Engel S.D. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: comorbid consequences of war. *Neuroscience Insights*. 2019. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179069519892933>
24. Ogonah M.G.T., Botchway S., Yu R., Schofield P.W., Fazel S. An umbrella review of health outcomes following traumatic brain injury. *Nature Mental Health*. 2025. Vol. 3, P. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00356-5>
25. Фітькало О. С. Наслідки впливу ПТСР з розладами психіки та поведінки на психічне здоров'я військовослужбовців. *Одеський медичний журнал*. 2024. Т. 4, С. 29–33. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-5>
26. Livingston G., Huntley J., Liu K.Y., Costafreda S.G., Selbæk G., Alladi S., et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission. *The Lancet*. 2024. Vol. 404, № 10452. P. 572–628. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
27. Hanrahan J.G., Burford C., Nagappan P., Adegboyega G., Rajkumar S., Kolias A., et al. Is dementia more likely following traumatic brain injury? A systematic review. *Journal of Neurology*. 2023. Vol. 270, P. 3022–3051. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11614-4>
28. Schneider A.L.C., Pike J.R., Elser H., Coresh J., Mosley T.H., Diaz-Arrastia R., et al. Traumatic brain injury and cognitive change over 30 years among community-dwelling older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2024. Vol. 20, № 9. P. 6232–6242. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.14104>
29. El-Menyar A., Al-Thani H., Mansour M.F. Dementia and traumatic brain injuries: underestimated bidirectional disorder. *Frontiers in Neurology*. 2024. Vol. 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1340709>
30. Desmarais P., Weidman D., Wassef A., Bruneau M.A., Friedland J., Bajsarowicz P., et al. The interplay between post-traumatic stress disorder and dementia: a systematic review. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020. Vol. 28, № 1. P. 48–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.006>
31. Simonovic M., Nedovic B., Radisavljevic M., Stojanovic N. The co-occurrence of post-traumatic stress disorder and depression in individuals with and without traumatic brain injury: a comprehensive investigation. *Medicina*. 2023. Vol. 59, № 8. P. 1467. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59081467>
23. Dieter J.N.I., Engel S.D. Traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder: comorbid consequences of war. *Neuroscience Insights*. 2019;14. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179069519892933>
24. Ogonah MGT, Botchway S, Yu R, Schofield PW, Fazel S. An umbrella review of health outcomes following traumatic brain injury. *Nature Mental Health*. 2025;3:83–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00356-5>
25. Fitkalo OS. Effects of post-traumatic stress disorder with mental and behavioral disorders on the military's mental health. *The Odesa Medical Journal*. (in Ukrainian). 2024;4:29–33. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-5>
26. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet Standing Commission. *The Lancet*. 2024;404(10452):572–628. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
27. Hanrahan JG, Burford C, Nagappan P, Adegboyega G, Rajkumar S, Kolias A, et al. Is dementia more likely following traumatic brain injury? A systematic review. *Journal of Neurology*. 2023;270:3022–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11614-4>
28. Schneider ALC, Pike JR, Elser H, Coresh J, Mosley TH, Diaz-Arrastia R, et al. Traumatic brain injury and cognitive change over 30 years among community-dwelling older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2024;20(9):6232–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/alz.14104>
29. El-Menyar A, Al-Thani H, Mansour MF. Dementia and traumatic brain injuries: underestimated bidirectional disorder. *Frontiers in Neurology*. 2024;14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1340709>
30. Desmarais P, Weidman D, Wassef A, Bruneau MA, Friedland J, Bajsarowicz P, et al. The interplay between post-traumatic stress disorder and dementia: a systematic review. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(1):48–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.08.006>
31. Simonovic M, Nedovic B, Radisavljevic M, Stojanovic N. The co-occurrence of post-traumatic stress disorder and depression in individuals with and without traumatic brain injury: a comprehensive investigation. *Medicina*. 2023;59(8):1467. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59081467>

Обмеження дослідження

Дане дослідження має певні методологічні межі, зумовлені специфікою доступу до первинної документації. Зокрема, аналіз ґрунтувався на матеріалах судово-медичних експертиз, що дозволило виявити загальні тенденції, проте обмежило можливість детального вивчення персоналізованих даних судово-психіатричних висновків щодо осудності. Прогнозування ризиків розвитку розладів після ЧМТ спиралося на вагомий масив міжнародних клінічних даних, що на цьому етапі замінило власні тривалі спостереження. Крім того, оцінка експертного консенсусу мала характер узагальненого аналізу практики, що створює підґрунтя для подальших вузькоспеціалізованих опитувань. Визначені обмеження не нівелюють практичну цінність отриманих результатів, а лише окреслюють вектори для наступних етапів наукового пошуку.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні тривалих спостережень за особами після ЧМТ для відстеження динаміки психічних розладів та розробці валідованих критеріїв причинно-наслідкового зв'язку. Важливим напрямком є створення протоколів нейропсихологічної діагностики для чіткого розмежування органічних і реактивних симптомів, а також порівняльний аналіз наслідків травм у військових та цивільних. Окрему увагу слід приділити вивченню міжнародного досвіду правової оцінки таких станів, що дозволить адаптувати вітчизняні стандарти експертизи до сучасних вимог медицини та права.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Study limitations

This study has certain methodological boundaries due to specifics of access to primary documentation. Specifically, analysis was based on materials of forensic medical examinations, which allowed identification of general trends, but limited possibility of detailed study of personalized data from forensic psychiatric conclusions regarding sanity. Prediction of risks of disorder development after TBI relied on significant array of international clinical data, which at this stage replaced own long-term observations. Additionally, assessment of expert consensus had character of generalized practice analysis, creating foundation for further specialized surveys. Identified limitations do not negate practical value of obtained results, but only outline vectors for subsequent stages of scientific research.

Prospects for further research

Prospects for further research lie in conducting long-term observations of persons after TBI to track dynamics of mental disorders and develop validated criteria for causal relationship. An important direction is creation of neuropsychological diagnostic protocols for clear differentiation of organic and reactive symptoms, as well as comparative analysis of injury consequences in military and civilian populations. Special attention should be paid to studying international experience in legal assessment of such conditions, which will allow adaptation of domestic examination standards to modern requirements of medicine and law.

Conflict of interest

Authors declare absence of conflict of interest.

Дотримання етичних норм

Дослідження проведено відповідно до положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України. Використано агреговані статистичні дані без розголошення персональної інформації. Аналіз клінічних випадків здійснено узагальнено, без можливості ідентифікації конкретних осіб. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університету імені О.О.Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 177 від 23.10.2023).

Використання штучного інтелекту

Автори засвідчують використання інструментів генеративного штучного інтелекту (ШІ) під час підготовки цього рукопису. Відповідно до Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту (GAIDeT, 2025 р.), за повного людського нагляду було делеговано завдання з категорії G. Написання й редагування (реформатування), а саме – технічне формування та стилістичне оформлення списку використаних джерел.

Для виконання цього завдання використовувався інструмент Gemini 3 Flash (Google, версія від січня 2026 р.).

Роль ШІ була обмежена виключно приведенням зібраних авторами бібліографічних даних до вимог редакційного стилю оформлення. Усі джерела, включені до списку, були відібрані та опрацьовані авторами самостійно. Автори особисто перевірили кожне посилання на предмет фактичної наявності публікацій, правильності зазначених авторів, назв та ідентифікаторів DOI.

Інструменти генеративного ШІ не є співавторами роботи та не несуть відповідальності за зміст публікації чи точність представлених даних. Повна відповідальність за фінальний перелік літератури та відповідність цитувань змісту статті лежить на авторах.

Первинні дані та матеріали

Первинні агреговані статистичні дані, використані у цьому дослідженні, отримані з офіційних звітів бюро судово-медичної експертизи України за 2012–2024 роки в рамках договору про наукову співпрацю між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця та бюро судово-медичної експертизи. Дані є конфіденційними та доступні виключно співробітникам кафедри судової медицини та медичного права у межах чинного договору про співпрацю згідно з законодавством України про захист персональних даних. Дані не містять інформації, що дозволяє ідентифікувати конкретних осіб. Літературні джерела, використані для систематичного огляду, є загальнодоступними у міжнародних наукометричних базах даних PubMed та Scopus. Нормативно-правові документи (Кримінальний кодекс України, Правила судово-медичного визначення ступеня тяжкості тілесних ушкоджень, Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду) є відкритими та доступними у офіційних джерелах.

Інформація про фінансування

Дослідження виконане в рамках ініціативної науково-дослідної роботи «Експертно-діагностична система об'єктивізації судово-медичної експертизи черепно-мозкової травми» (2023–2026), державний реєстраційний номер 0123U101528. Автори не отримували фінансової підтримки від сторонніх осіб чи організацій.

Compliance with ethical standards

Study was conducted in accordance with provisions of Helsinki Declaration of World Medical Association, Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, and Ukrainian legislation. Aggregated statistical data without disclosure of personal information were used. Analysis of clinical cases was conducted in generalized form, without possibility of identifying specific persons. Study was approved by Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 177 on October 23, 2023).

Use of artificial intelligence

Authors certify use of generative artificial intelligence (AI) tools during preparation of this manuscript. According to Taxonomy of Delegating Tasks to Generative Artificial Intelligence (GAIDeT, 2025), under full human supervision, tasks from category G. Writing and Editing (reformatting) were delegated, namely – technical formation and stylistic formatting of list of references.

Gemini 3 Flash tool (Google, version from January 2026) was used to perform this task.

AI role was limited exclusively to bringing bibliographic data collected by authors into compliance with editorial style requirements. All sources included in list were selected and processed by authors independently. Authors personally verified each reference for actual existence of publications, correctness of indicated authors, titles and DOI identifiers.

Generative AI tools are not co-authors of work and bear no responsibility for publication content or accuracy of presented data. Full responsibility for final list of literature and correspondence of citations to article content lies with authors.

Primary data and materials

Primary aggregated statistical data used in this study were obtained from official reports of Ukrainian forensic medical examination bureaus for 2012–2024 within framework of scientific cooperation agreement between Bogomolets National Medical University and forensic medical examination bureau. Data are confidential and available exclusively to employees of Department of Forensic Medicine and Medical Law within framework of current cooperation agreement in accordance with Ukrainian legislation on personal data protection. Data do not contain information allowing identification of specific persons. Literature sources used for systematic review are publicly available in international scientometric databases PubMed and Scopus. Regulatory legal documents (Criminal Code of Ukraine, Rules for forensic medical determination of severity of bodily injuries, International Classification of Diseases, Tenth Revision) are open and available in official sources.

Funding

Study was performed within framework of initiative research work «Expert-diagnostic system for objectification of forensic medical examination of traumatic brain injury» (2023–2026), state registration number 0123U101528. Authors did not receive financial support from third parties or organizations.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Плетенецька Аліна Олександрівна – доктор медичних наук, професор судової медицини та медичного права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України; вул. Мечникова, буд. 5, м. Київ, Україна, 01133;

e-mail: fantasylinka@gmail.com

тел.: +38 (063) 422-94-66

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір та аналіз даних, статистична обробка, написання тексту статті, остаточне затвердження версії для публікації.

Бондарчук Андрій Григорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри практичної психології Університету Григорія Сковороди в Переяславі Міністерства освіти і науки України; вул. Сухомлинського, буд. 30, м. Переяслав, Україна, 08401; доцент кафедри психології Товариство з обмеженою відповідальністю «Зігмунд Фройд Університет Україна», Кловський узвіз, буд. 7, м. Київ, Україна, 01021;

e-mail: bondarchuk.psychiatrist@gmail.com

тел.: +38 (050) 353-50-60

Внесок автора: теоретичне обґрунтування психіатричних аспектів дослідження, критичний огляд літературних джерел, редагування тексту.

Стрельченко Анатолій Миколайович – кандидат юридичних наук, доцент кафедри вогневої підготовки навчально-наукового інституту поліцейської діяльності Національної академії внутрішніх справ Міністерства внутрішніх справ України; площ. Солом'янська, буд. 1, м. Київ, Україна, 03035;

e-mail: mashingun74@gmail.com

тел.: +38 (097) 237-07-44

Внесок автора: аналіз нормативно-правової бази, розробка методології кримінально-правової оцінки психічних порушень.

Мостепанюк Людмила Олександрівна – кандидат юридичних наук, професор кафедри кримінального права Національної академії внутрішніх справ Міністерства внутрішніх справ України; площ. Солом'янська, буд. 1, м. Київ, Україна, 03035;

e-mail: strelchenkoo77@gmail.com

тел.: +38 (097) 237-07-44

Внесок автора: систематизація результатів судово-експертної практики, візуалізація даних, участь у формуванні висновків.

Смаглик Олександр Володимирович – кандидат юридичних наук, професор кафедри кримінального права та кримінології Навчально-наукового інституту права та психології Національної академії внутрішніх справ Міністерства внутрішніх справ України; площ. Солом'янська, буд. 1, м. Київ, Україна, 03035;

e-mail: strel1977@ukr.net

тел.: +38 (097) 237-07-44

Внесок автора: наукове консультування, опрацювання порівняльно-правових аспектів експертизи, технічне оформлення рукопису.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pletenetska Alina Oleksandrivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Forensic Medicine and Medical Law of the Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 5 Mechnikova Str., Kyiv, Ukraine, 01133;

e-mail: fantasylinka@gmail.com

tel.: +38 (063) 422-94-66

Author's contribution: study concept and design, data collection and analysis, statistical processing, writing the article text, final approval of the version for publication.

Bondarchuk Andriy Hryhorovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Practical Psychology of the Hryhorii Skovoroda University in Pereiaslav of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 30 Sukhomlynsky Str., Pereiaslav, Ukraine, 08401; Associate Professor of Department of Psychology of the Limited Liability Company «Ukraine Sigmund Freud University», 7 Klovsky Uzviz, Kyiv, Ukraine, 01021;

e-mail: bondarchuk.psychiatrist@gmail.com

tel.: +38 (050) 353-50-60

Author's contribution: theoretical justification of the psychiatric aspects of the study, critical review of literature sources, text editing.

Strelchenko Anatoly Mykolayovych – Candidate of Legal Sciences, Associate Professor of the Department of Fire Training of the Educational and Scientific Institute of Police Activities of the National Academy of Internal Affairs of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, 1 Solomyanska Sq., Kyiv, Ukraine, 03035;

e-mail: mashingun74@gmail.com

tel.: +38 (097) 237-07-44

Author's contribution: analysis of the regulatory and legal framework, development of the methodology for criminal law assessment of mental disorders.

Mostepaniuk Liudmyla Oleksandrivna – Candidate of Legal Sciences, Professor of the Department of Criminal Law of the National Academy of Internal Affairs of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, 1 Solomyanska Sq., Kyiv, Ukraine, 03035;

e-mail: strelchenkoo77@gmail.com

tel.: +38 (097) 237-07-44

Author's contribution: systematization of forensic expert practice results, data visualization, participation in drafting conclusions.

Smahliuk Oleksandr Volodymyrovych – Candidate of Legal Sciences, Professor of the Department of Criminal Law and Criminology of the Educational and Scientific Institute of Law and Psychology of the National Academy of Internal Affairs of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, 1 Solomyanska Sq., Kyiv, Ukraine, 03035;

e-mail: strel1977@ukr.net

tel.: +38 (097) 237-07-44

Author's contribution: scientific consulting, processing of comparative legal aspects of the examination, technical formatting of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
20.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-12>
УДК: 616.12-005.4-097



Кріоконсервовані клітини та тканинні екстракти у кардіопротекції: сучасний стан проблеми

Козлова Т.В.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>, e-mail: kozlova@karazin.ua
Чиж М.О.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Лядова Т.І.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Гладких Ф.В.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Кошурба І.В.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, e-mail: koshurba@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Cryopreserved cells and tissue extracts in cardioprotection: current state of the problem

Kozlova T.V.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0432-6967>, e-mail: kozlova@karazin.ua
Chyzh M.O.², <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net
Liadova T.I.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Hladkykh F.V.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Koshurba I.V.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, e-mail: koshurba@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

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

²Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

³State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

мезенхімальні стромальні клітини, кріоконсервування, тканинні кріоекстракти, позаклітинні везикули, кардіопротекція.

Для кореспонденції:

Чиж Микола Олексійович

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;
e-mail: n.chizh@ukr.net

© Козлова Т.В., Чиж М.О., Лядова Т.І.,
Гладких Ф.В., Кошурба І.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Кріоконсервування є ключовим елементом сучасної клітинної терапії, однак процедура заморожування та розморожування може модифікувати біологічні властивості мезенхімальних стромальних клітин, впливати на їхній секреторний профіль та знижувати терапевтичну ефективність. Зростаючий інтерес викликають позаклітинні везикули та кріоконсервовані тканинні екстракти, які розглядаються як безклітинні альтернативи в кардіопротекції.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані про зміни біологічних характеристик мезенхімальних стромальних клітин після кріоконсервування, проаналізувати їх паракринний потенціал з акцентом на позаклітинні везикули, а також оцінити терапевтичну значущість кріоконсервованих тканинних екстрактів у кардіопротекції при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда.

Матеріали та методи. Проведено систематичний пошук у базах PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar за ключовими словами, пов'язаними з мезенхімальними стромальними клітинами, кріоконсервуванням, позаклітинними везикулами, екзосомами та кардіопротекцією. Відбір статей здійснювали за критеріями відповідності темі, доказовості та доступності повних текстів.

Результати. Показано, що кріоконсервування може знижувати життєздатність мезенхімальних стромальних клітин, змінювати їхній фенотип і секреторну активність, що впливає на клінічні результати. Водночас позаклітинні везикули та кріоекстракти демонструють стабільніші властивості, менші ризики та широкий спектр цитопротекторних ефектів, включно з ангіогенезом, модулюванням запалення та активацією регенеративних процесів. Позаклітинні везикули із різних джерел мезенхімальних стромальних клітин мають специфічні біологічні властивості, що дозволяє розглядати їх як перспективні інструменти безклітинної кардіопротекції.

Висновки. Кріоконсервування є необхідною, але критичною стадією підготовки мезенхімальних стромальних клітин, що потребує стандартизації. Позаклітинні везикули та кріоконсервовані екстракти можуть стати ефективною альтернативою клітинній терапії завдяки стабільності, безпеці та вираженим кардіопротекторним властивостям.

Для цитування:

Козлова Т.В., Чиж М.О., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кошурба І.В. Кріоконсервовані клітини та тканинні екстракти у кардіопротекції: сучасний стан проблеми. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 6(57). С. 1121-1141. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-12>

Keywords:

mesenchymal stromal cells, cryopreservation, tissue cryoextracts, extracellular vesicles, cardioprotection.

For correspondence:

Chyzh Mykola Oleksiiovych
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016, e-mail: n.chyzh@ukr.net

© Kozlova T.V., Chyzh M.O., Liadova T.I., Hladkykh F.V., Koshurba I.V., 2025

ABSTRACT

Background. Cryopreservation is a key element of modern cell therapy, however, the freezing and thawing procedure can modify the biological properties of mesenchymal stromal cells, affect their secretory profile, and reduce therapeutic efficacy. Extracellular vesicles and cryopreserved tissue extracts are of growing interest, which are considered as cell-free alternatives in cardioprotection.

Purpose – the aim of the work is to summarize current data on changes in the biological characteristics of mesenchymal stromal cells after cryopreservation, to analyze their paracrine potential with an emphasis on extracellular vesicles, and to evaluate the therapeutic significance of cryopreserved tissue extracts in cardioprotection in ischemic-reperfusion injury of the myocardium.

Materials and Methods. A systematic search was conducted in PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases for keywords related to mesenchymal stromal cells, cryopreservation, extracellular vesicles, exosomes and cardioprotection. The selection of articles was carried out according to the criteria of relevance to the topic, evidence and availability of full texts.

Results. It has been shown that cryopreservation can reduce the viability of mesenchymal stromal cells, change their phenotype and secretory activity, which affects clinical outcomes. At the same time, extracellular vesicles and cryoextracts demonstrate more stable properties, lower risks and a wide range of cytoprotective effects, including angiogenesis, modulation of inflammation and activation of regenerative processes. Extracellular vesicle from different sources of mesenchymal stromal cells have specific biological properties, which allows us to consider them as promising tools for cell-free cardioprotection.

Conclusions. Cryopreservation is a necessary but critical stage of mesenchymal stromal cells preparation that requires standardization. Extracellular vesicle and cryopreserved extracts may become an effective alternative to cell therapy due to their stability, safety, and pronounced cardioprotective properties.

For citation:

Kozlova TV, Chyzh MO, Liadova TI, Hladkykh FV, Koshurba IV. Cryopreserved cells and tissue extracts in cardioprotection: current state of the problem. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(6(57)):1121–1141. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-57-12>

ВСТУП

Майбутній поступ клітинної терапії визначається не лише оптимізацією біологічних характеристик вихідних клітинних популяцій, а й системною досконалістю логістичних процесів, які регулюють кожний етап транспортування та доставки клітинного матеріалу до місця клінічного застосування. За спостереженнями Abazari A. et al. (2018), логістична доцільність і технологічна відтворюваність доставки є критично важливими параметрами, оскільки саме вони формують цілісність ланцюга постачання, знижують варіабельність між партіями та забезпечують передбачувану клінічну ефективність [1]. У сучасній практиці кріоконсервація виступає невід'ємним галузевим стандартом біоконсервації і є базовим методом зберігання продуктів на основі мезенхімальних стромальних клітин (МСК) людини [2, 3, 4]. Первинно

INTRODUCTION

Future advancement of cellular therapy is determined by not only optimization of biological descriptions of initial cellular populations but also system perfection of logistic processes that regulate every stage of transporting and delivery of cellular material to the place of clinical application. According to the supervisions of Abazari A. et al. (2018) logistic expediency and technological producibility of delivery are critically important parameters, as exactly they form integrity of chain of supply, reduce variability between batchwises and provide predictable clinical efficiency [1]. In modern practice, cryopreservation is an integral industry standard for biopreservation and is the basic method for storing products based on human mesenchymal stem cells (MSCs) [2, 3, 4]. Initially, this technological procedure was perceived as an auxiliary step in the production cycle, but with the growth of cell therapy, it has transformed into a key

ця технологічна процедура сприймалася як допоміжний крок у виробничому циклі, проте зі зростанням масштабів клітинної терапії вона трансформувалася у ключову інфраструктурну складову, яка забезпечує можливість централізованого виробництва, довготривалого зберігання, стандартизації дозувань та рівномірного розподілу клітинних препаратів у глобальній системі охорони здоров'я. Натомість розвиток кріобіології не відповідав динаміці прогресу клітинних технологій, що створює технологічний розрив і вимагає поглибленого аналізу механізмів кріопшкодження та перегляду класичних методів кріоконсервації [4].

Застосування кріоконсервації є фундаментально важливим для успіху клітинної терапії з кількох взаємопов'язаних причин. По-перше, вона дозволяє створювати довготривалі клітинні банки з потенційно необмеженим терміном зберігання, що забезпечує постійний доступ до стандартизованих клітинних препаратів незалежно від часу отримання вихідного біоматеріалу [3, 5, 6]. По-друге, кріоконсервація суттєво розширює географічні можливості транспортування, забезпечуючи збереження цілісності та функціональної активності клітин на значних відстанях. По-третє, вона формує часовий резерв для виконання всіх необхідних процедур контролю якості, включаючи фенотипування, оцінку стерильності, аналіз генетичної стабільності та тестування функціональних властивостей *in vitro*. Більшість клінічних імунотерапевтичних протоколів передбачають розморожування МСК безпосередньо перед введенням, що є можливим лише за умови повного відновлення їхньої життєздатності, стабільності та біологічної функціональності [7]. Однак процес заморожування-розморожування сам по собі спричиняє широкий спектр біофізичних і молекулярних змін, які можуть проявлятися як порушення мембранної цілісності, активація апоптотичних каскадів, зміни метаболічного профілю, дисрегуляція сигнальних шляхів і модифікація експресії ключових генів [8]. У результаті життєздатність після розморожування не завжди корелює з клінічно значущою функціональністю, що потребує комплексної та багатовимірної оцінки посткріоконсерваційного стану клітин.

У межах традиційного підходу кріоконсервація здійснюється через повільне заморожування та швидке розморожування з використанням диметилсульфоксиду (DMSO) як основного кріопротектора. Цей метод протягом тривалого часу застосовувався для різних типів стовбурових клітин, зокрема ембріональних стовбурових клітин мишей та свиней [9]. Проте при роботі з ембріональними стовбуровими клітинами людини (hESCs) такий підхід часто демонструє обмежену ефективність, що виявляється у зниженні виживання після розморожування, меншому потенціалі прикріплення до субстрату, підвищеній схильності до спонтанної диференціації та частковій втраті плюрипотентності. Біофізично це пов'язано з утворенням внутрішньоклітинних та міжклітинних кристалів льоду, що призводять до порушення міжклітинної адгезії, розриву мембранних структур і запуску каскадів стрес-індукованих реакцій [10, 11]. Крім того, якість розморожених клітин нерідко виявляється нижчою у порівнянні зі свіжими, що має важливе значення для клінічної ефективності. Зокрема, Франсуа та співавт.

infrastructure component that enables centralized production, long-term storage, standardization of dosages, and uniform distribution of cell products in the global healthcare system. However, the development of cryobiology has not kept pace with the progress of cell technologies, creating a technological gap and requiring an in-depth analysis of cryodamage mechanisms and a revision of classical cryopreservation methods [4].

The use of cryopreservation is fundamentally important to the success of cell therapy for several interrelated reasons. First, it allows the creation of long-term cell banks with potentially unlimited storage life, ensuring constant access to standardized cell preparations regardless of when the source biomaterial was obtained [3, 5, 6]. Secondly, cryopreservation significantly expands the geographical possibilities for transportation, ensuring the preservation of cell integrity and functional activity over long distances. Third, it creates a time reserve for performing all necessary quality control procedures, including phenotyping, sterility assessment, genetic stability analysis, and *in vitro* functional property testing. Most clinical immunotherapeutic protocols involve thawing MSCs immediately before administration, which is only possible if their viability, stability, and biological functionality are fully restored. [7]. However, the freezing-thawing process itself causes a wide range of biophysical and molecular changes that can manifest as membrane integrity disruption, activation of apoptotic cascades, changes in metabolic profile, dysregulation of signaling pathways, and modification of key gene expression [8]. As a result, viability after thawing does not always correlate with clinically significant functionality, which requires a comprehensive and multi-level assessment of the post-cryopreservation state of cells.

Within the traditional approach, cryopreservation is performed through slow freezing and rapid thawing using dimethyl sulfoxide (DMSO) as the main cryoprotectant. This method has been used for a long time for various types of stem cells, including embryonic stem cells from mice and pigs [9]. However, when working with human embryonic stem cells (hESCs), this approach often demonstrates limited effectiveness, manifested in reduced survival after thawing, lower potential for attachment to the substrate, increased susceptibility to spontaneous differentiation, and partial loss of pluripotency. Biophysically, this is associated with the formation of intracellular and intercellular ice crystals, which lead to disruption of intercellular adhesion, rupture of membrane structures, and the initiation of cascades of stress-induced reactions [10, 11]. In addition, the quality of thawed cells is often lower than that of fresh cells, which is important for clinical efficacy. In particular, François et al. found that freezing with DMSO modifies the phenotype and reduces the proliferative activity of MSCs, and their viability after thawing is reduced [12]. Similar results were reported by Moll G. et al. (2014), indicating a decrease in the therapeutic activity of cryopreserved MSCs due to an increase in proapoptotic characteristics and a decrease in immunosuppressive properties [13, 14]. These data illustrate the fact that the classical cryopreservation method is not universal for all cell types and may need to be modified depending on the characteristics of the population under study.

встановили, що заморожування з використанням DMSO модифікує фенотип і знижує проліферативну активність МСК, а їх життєздатність після розморожування зменшується [12]. Подібні результати навели Moll G. et al. (2014), вказуючи на зниження терапевтичної активності кріоконсервованих МСК унаслідок зростання проапоптотичних характеристик та зменшення імуносупресивних властивостей [13, 14]. Ці дані ілюструють той факт, що класичний метод кріоконсервації не є універсальним для всіх типів клітин і може потребувати модифікації залежно від особливостей досліджуваної популяції.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані про зміни біологічних характеристик МСК після кріоконсервування, проаналізувати їх паракринний потенціал з акцентом на позаклітинні везикули (ПВ), а також оцінити терапевтичну значущість кріоконсервованих тканинних екстрактів у кардіопротекції при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про кардіопротекцію, використання кріоконсервованих клітин та/або тканинних екстрактів у кардіопротекції при ішемічно-реперфузійному ушкодженні міокарда.

На **першому етапі** проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: «мезенхімальні стромальні клітини (МСК)», «кріоконсервування», «тканинні кріоекстракти», «позаклітинні везикули», «екзосоми», «мікровезикули», «паракринний ефект», «фактори росту», «імунорегуляторні молекули», «кардіопротекція», «ішемія-реперфузія», «репарація тканин», «секреторний фенотип МСК» а також їх українськими відповідниками.

На **другому етапі** вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження.

На **третьому етапі** вивчали повні тексти відрізнених статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Критерії включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо біологічних властивостей мезенхімальних стромальних клітин після кріоконсервування, їх паракринного потенціалу, ролі позаклітинних везикул та ролі кріоконсервованих тканинних екстрактів у кардіопротекції та модулюванні репаративних процесів у серцевій тканині; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний розвиток регенеративної кардіології супроводжується інтенсивним вивченням клітинних та безклітинних терапевтичних підходів, спрямованих

Objective – review current data on changes in the biological characteristics of MSCs after cryopreservation, analyze their paracrine potential with an emphasis on post-occlusive vesicles (EVs), and also evaluate therapeutic potential the significance of cryopreserved tissue extracts in cardioprotection during ischemia-reperfusion deterioration of the myocardium.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The selection of publications was carried out using the databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), which covered information on cardioprotection, the use of cryopreserved cells and/or tissue extracts in cardioprotection in ischemic-reperfusion injury of the myocardium.

At the first stage, a search for literature sources was conducted using the following keywords: «mesenchymal stromal cells (MSCs)», «cryopreservation», «tissue cryoextracts», «extracellular vesicles», «exosomes», «microvesicles», «paracrine effect», «growth factors», «immunoregulatory molecules», «cardioprotection», «ischemia-reperfusion», «tissue repair», «secretory phenotype of MSCs».

At the second stage, the abstracts of the articles were studied and publications that did not meet the study criteria were excluded.

At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the inclusion criteria in the literature list and the relevance of the studies.

The criteria for including publications in the sample subject to content analysis were as follows: 1) coverage of current information on the biological properties of mesenchymal stromal cells after cryopreservation, their paracrine potential, the role of extracellular vesicles and the role of cryopreserved tissue extracts in cardioprotection and modulation of reparative processes in cardiac tissue; 2) compliance of studies with key principles of evidence-based medicine; 3) open access to the full-text article.

RESULTS AND DISCUSSION

The current development of regenerative cardiology is accompanied by intensive research into cellular and non-cellular therapeutic approaches aimed at restoring

на відновлення структурної цілісності та функціональної здатності міокарда в умовах ішемічного пошкодження. У цій сфері особливе місце займають МСК, тканинні екстракти та похідні позаклітинні компоненти, які демонструють різний спектр біологічної активності та потенційних терапевтичних механізмів [15]. Систематичний аналіз літературних даних свідчить, що ефективність цих підходів визначається низкою структурно-функціональних параметрів, серед яких – життєздатність і метаболічна стабільність МСК після кріоконсервації, паракринний потенціал клітин, біологічна активність тканинних екстрактів та їхня імунобіологічна сумісність [16, 17, 18, 19].

У наукових публікаціях окремо акцентується увага на тому, що результати застосування МСК значною мірою залежать від збереження їхніх біологічних характеристик після етапу заморожування та розморожування. Літературні джерела описують широкий спектр факторів, які можуть модифікувати фенотип МСК, включно з умовами культивування, складом кріопротекторних середовищ і швидкістю температурних змін. Водночас паракринна активність МСК розглядається як ключовий механізм їхньої терапевтичної дії, що реалізується через секрецію мікровезикул, екзосом, цитокінів, факторів росту та імунорегуляторних молекул, які модулюють процеси репарації тканин та запальної відповіді.

Паралельно з клітинними підходами активно вивчаються тканинні екстракти серця та ксеногенних органів, які містять комплекс біологічно активних молекул, здатних впливати на клітинні та молекулярні механізми репарації. Доступні публікації висвітлюють їхній склад, біохімічні властивості, потенційні механізми дії та безпекові аспекти, пов'язані з імунологічною реактивністю та ризиками передачі біологічних агентів. Аналіз цих матеріалів дозволяє розглядати тканинні екстракти як перспективну безклітинну альтернативу з унікальним спектром сигнальних біомолекул [15, 20].

Окремим науковим напрямком є порівняння клітинних і безклітинних стратегій при ішемічному ураженні міокарда. Літературні дані демонструють суттєві відмінності між механізмами дії МСК та тканинних екстрактів, а також потенційні переваги і обмеження кожного підходу. Поступове зміщення акценту від прямої трансплантації клітин до використання їхніх похідних відбувається на тлі накопичення даних про важливу роль позаклітинних сигнальних комплексів та можливості безпечного застосування безклітинних препаратів.

1. Біологічні властивості мезенхімальних стромальних клітин після заморожування та відновлення

Як відомо, МСК розглядаються як універсальна платформа для регенеративної медицини завдяки поєднанню двох базових властивостей – здатності до самооновлення *in vitro* та багатовекторної диференціації, а також, що принципово, завдяки складному комплексу функціональних реакцій на сигнали мікросередовища. За умов варіабельної стимуляції з боку сусідніх клітин, цитокінів чи розчинних медіаторів, МСК проявляють двонаправлену імуномодулюючу

the structural integrity and functional capacity of the myocardium in conditions of ischemic damage. MSCs, tissue extracts, and extracellular derivatives, which demonstrate a diverse spectrum of biological activity and potential therapeutic mechanisms, occupy a special place in this field [15]. A systematic analysis of the literature indicates that the effectiveness of these approaches is determined by a number of structural and functional parameters, including the viability and metabolic stability of MSCs after cryopreservation, the paracrine potential of cells, the biological activity of tissue extracts, and their immunobiological compatibility [16, 17, 18, 19].

Scientific publications emphasize that the results of MSC application largely depend on the preservation of their biological characteristics after freezing and thawing. Literature sources describe a wide range of factors that can modify the phenotype of MSCs, including cultivation conditions, the composition of cryoprotective media, and the rate of temperature change. At the same time, the paracrine activity of MSCs is considered a key mechanism of their therapeutic action, which is realized through the secretion of microvesicles, exosomes, cytokines, growth factors, and immunoregulatory molecules that modulate tissue repair and inflammatory response processes.

In parallel with cellular approaches, tissue extracts from the heart and xenogeneic organs are being actively studied, as they contain a complex of biologically active molecules capable of influencing cellular and molecular repair mechanisms. Available publications highlight their composition, biochemical properties, potential mechanisms of action, and safety aspects related to immunological reactivity and the risks of biological agent transmission. Analysis of these materials allows tissue extracts to be considered a promising cell-free alternative with a unique spectrum of signaling biomolecules [15, 20].

A separate area of research is the comparison of cellular and non-cellular strategies in ischemic myocardial injury. The literature shows significant differences between the mechanisms of action of MSCs and tissue extracts, as well as the potential advantages and limitations of each approach. The gradual shift in focus from direct cell transplantation to the use of their derivatives is occurring against the backdrop of accumulating data on the important role of extracellular signaling complexes and the possibility of safe use of acellular preparations.

1. Biological properties of mesenchymal stromal cells after freezing and thawing

As is well known, MSCs are considered a universal platform for regenerative medicine due to the combination of two basic properties: the ability to self-renew *in vitro* and multivector differentiation, as well as, fundamentally, a complex set of functional responses to microenvironment signals. Under conditions of variable stimulation from neighboring cells, cytokines, or soluble mediators, MSCs exhibit bidirectional immunomodulatory activity, shifting from a pro- to an anti-inflammatory phenotype depending

активність, переходячи від про- до протизапального фенотипу залежно від інтенсивності й тривалості сигналу, а також від контексту тканинного ушкодження. Така фенотипова пластичність поєднується з потужною секреторною програмою: МСК синтезують і вивільняють біологічно активні молекули – фактори росту, цитокіни, хемокини та інші медіатори, формуючи аутокринні й паракринні контури регуляції, які впливають як на самі МСК, так і на клітини-ефектори імунної та стромальної ланок [14, 21, 22, 23]. Вироблення імунорегуляторних молекул забезпечує формування стану функціональної резистентності МСК до цитотоксичної дії імунних клітин, що знижує імовірність розвитку реакції «трансплантат проти господаря» та підвищує утримання й приживлення трансплантата; ці ефекти набувають особливого клінічного значення у трансплантаційних сценаріях із високим рівнем імунологічного ризику [24, 25].

Визначальним чинником ефективності МСК визнається мікрооточення, яке задає напрямок їх функціональної відповіді, ступінь диференціації та секреторний профіль. Водночас самі МСК є активними архітекторами тканинного середовища: вони перебудовують склад і організацію позаклітинного матриксу, впливаючи на механічні властивості, конфігурацію зв'язування лігандів та дифузію сигнальних молекул. Взаємодія «МСК–мікроніша» описується концептом «ніші», у межах якого клітини отримують координовані біохімічні та механічні сигнали, що узгоджують їх проліферацію, міграцію та комітмент, а також визначають долю клітин-попередників у просторі ушкодженої тканини [26]. На основі цієї парадигми сформовано напрямком біоінженерії каркасів, здатних відтворювати ключові риси позаклітинного матриксу, виконуючи роль штучних ніш для стандартизованої культури стовбурових клітин. Такі каркаси проектуються з урахуванням пористості, топографії, модулів пружності та біосумісності, що дозволяє керувати адгезією, механотрансдукцією та просторовою організацією клітинних популяцій [27, 28, 29]. Перехід від двовимірного до тривимірного культивування відтворює фізіологічні градієнти кисню, поживних речовин і метаболітів, наближаючи умови існування клітин до *in vivo* та мінімізуючи артефакти, притаманні плоскому росту. Імітація природних параметрів ніші для МСК асоціюється з подовженням життєздатності в зоні імплантації, підсиленням диференціальних програм і секреторної активності, що посилює трофічний і імуномодулювальний вплив на регенеруючі тканини [30]. У підсумку тканинно-інженерні продукти, сформовані на каркасній основі, демонструють потенційно вищу регенеративну спроможність порівняно з класичними клітинними препаратами, завдяки інтеграції клітин, матриксу та контрольованих біофізичних сигналів.

Попри значні переваги МСК і створених на їх базі тканинно-інженерних конструкцій, клінічна трансляція супроводжується практичними обмеженнями. Зокрема, терапевтичні дози в регенеративних протоколах характеризуються широкою варіабельністю (діапазон може сягати 50–400 мільйонів клітин), що формує неоднорідність дизайн-рішень і ускладнює міждослідницьку порівняльність результатів [31, 32].

on the intensity and duration of the signal, as well as the context of tissue damage. This phenotypic plasticity is combined with a powerful secretory program: MSCs synthesize and release biologically active molecules—growth factors, cytokines, chemokines, and other mediators, forming autocrine and paracrine regulatory circuits that affect both MSCs themselves and effector cells of the immune and stromal components [14, 21, 22, 23]. The production of immunoregulatory molecules ensures the formation of functional resistance of MSCs to the cytotoxic action of immune cells, which reduces the likelihood of developing a «graft-versus-host» reaction and increases graft retention and engraftment. These effects are of particular clinical importance in transplantation scenarios with a high level of immunological risk [24, 25].

The microenvironment is recognized as a determining factor in the effectiveness of MSCs, as it sets the direction of their functional response, degree of differentiation, and secretory profile. At the same time, MSCs themselves are active architects of the tissue environment: they remodel the composition and organization of the extracellular matrix, influencing mechanical properties, ligand binding configuration, and diffusion of signaling molecules. The interaction between MSCs and microniche is described by the concept of «niches,» within the scope of which cells receive coordinated biochemical and mechanical signals that regulate their proliferation, migration, and commitment, as well as determine the fate of progenitor cells in the space of damaged tissue [26]. Based on this paradigm, a direction of bioengineering of scaffolds capable of reproducing the key features of the extracellular matrix has been formed, performing the role of artificial niches for standardized stem cell culture. Such scaffolds are designed with porosity, topography, elasticity modules, and biocompatibility in mind, allowing for the control of adhesion, mechanotransduction, and spatial organization of cell populations [27, 28, 29]. The transition from two-dimensional to three-dimensional cultivation reproduces the physiological gradients of oxygen, nutrients, and metabolites, bringing the conditions of cell existence closer to *in vivo* and minimizing the artifacts inherent in flat growth. Simulation of natural niche parameters for MSCs is associated with prolonged viability in the implantation zone, enhanced differentiation programs, and secretory activity, which enhances the trophic and immunomodulatory effects on regenerating tissues [30]. As a result, tissue-engineered products formed on a scaffold basis demonstrate potentially higher regenerative capacity compared to classical cell preparations, thanks to the integration of cells, matrix, and controlled biophysical signals.

Despite the significant advantages of MSCs and tissue-engineered constructs based on them, clinical translation is accompanied by practical limitations. In particular, therapeutic doses in regenerative protocols are characterized by wide variability (the range can reach 50–400 million cells), which leads to heterogeneity in design solutions and complicates the inter-researcher comparability of results [31, 32]. It is usually impossible to obtain the specified number of cells from the tissue of a single donor due to the limited initial proportion of MSCs in native sources and ethical/logistical factors, therefore *ex vivo* reproduction is necessary. However, *ex vivo*

Отримати зазначені кількості клітин із тканини одного донора зазвичай неможливо з огляду на обмежену вихідну частку МСК у нативних джерелах і етичні/логістичні чинники, отже необхідне розмноження *ex vivo*. Проте розширення популяції *ex vivo* потребує часу, супроводжується ризиком фенотипових дрейфів, накопиченням клітинної гетерогенності та потенційними змінами секретомного профілю, що критично при терміновій клінічній потребі в готовому трансплантаті [33]. Потреба у повторних введеннях загострює проблему доступності вихідної тканини: повторний забір може бути технічно неможливим або небажаним для донора. Навіть малоінвазивні процедури, такі як ліпосакція, несуть ризик серйозних ускладнень, тоді як інвазивніші втручання на кшталт аспірації кісткового мозку вимагають більшого періопераційного супроводу та несуть додаткові ризики, що впливає на прийнятність і масштабованість підходу [34].

Одним із рішень цих викликів є формування банку «готового до застосування» біологічного матеріалу. Біобанкінг МСК мінімізує часові витрати на підготовку терапевтичного продукту, забезпечуючи його негайну доступність, уніфікацію показників якості та стандартизацію характеристик випуску для клітинних препаратів, що підвищує відтворюваність клінічних результатів і спрощує порівняння протоколів між центрами [33].

Порівняльні дослідження демонструють, що «свіжі» МСК після культивування мають вищу імуносупресивну активність і клінічну відповідь, ніж клітини, введені безпосередньо після розморожування; останні потребують періоду відновлення для нівелювання апоптотичного праймінгу та відновлення відповіді на цитокіни [13]. З позицій доказової медицини це визначає потенційний модифікатор ефекту в клінічних випробуваннях: різниця у часовому інтервалі між розморожуванням і введенням може суттєво впливати на результат, утворюючи приховане джерело гетерогенності та систематичної похибки при метааналітичному узагальненні [12].

Повільне програмоване охолодження зі швидкістю $\approx 1^\circ\text{C}/\text{хв}$ у присутності $\leq 1,0\text{ M}$ проникного агента залишається найбільш відтворюваним підходом у лабораторній і виробничій практиці, хоча потребує відповідного обладнання. Вітрифікація забезпечує мінімізацію кристалізації завдяки ультрашвидкому охолодженню, але вимагає високих концентрацій кріопротектора та досконалої техніки маніпуляцій, що ускладнює масштабування та GMP-сумісність [35]. Режим зберігання залежить від цільової тривалості: для коротких періодів життєздатність МСК після -80°C може бути порівнянною зі зберіганням у парах/рідинах азоту, тоді як для багаторічних інтервалів оптимальними лишаються -150°C або рідкий азот, за умови суворого контролю термотранзентів під час логістики [36]. Розморожування зазвичай виконують у водяній бані 37°C з подальшим поступовим видаленням кріопротектора та ресуспендуванням у поживному середовищі; швидке прогрівання мінімізує рекристалізацію й додаткове ушкодження.

У перші години після розморожування фіксують зниження життєздатності, метаболічної та адгезивної активності МСК, що відображає універсальну стрес-відповідь клітини. На 24-й годині показники

population expansion takes time and is accompanied by the risk of phenotypic drift, accumulation of cellular heterogeneity, and potential changes in the secretory profile, which is critical when there is an urgent clinical need for a ready-to-use transplant [33]. The need for repeat procedures exacerbates the problem of source tissue availability: repeat harvesting may be technically impossible or undesirable for the donor. Even minimally invasive procedures such as liposuction carry the risk of serious complications, while more invasive procedures such as bone marrow aspiration require more perioperative support and carry additional risks, affecting the acceptability and scalability of the approach [34].

One solution to these challenges is to create a bank of «ready-to-use» biological material. MSCs biobanking minimizes the time required to prepare a therapeutic product, ensuring its immediate availability, unification of quality indicators, and standardization of release characteristics for cell-based products, which increases the reproducibility of clinical results and simplifies the comparison of protocols between centers [33].

Comparative studies show that «fresh» MSCs after cultivation have higher immunosuppressive activity and clinical response than cells administered immediately after thawing; the latter require a recovery period to level out apoptotic priming and restore cytokine response [13]. From the perspective of evidence-based medicine, this determines a potential effect modifier in clinical trials: the difference in the time interval between thawing and administration can significantly affect the outcome, creating a hidden source of heterogeneity and systematic error in meta-analytic generalization [12].

Slow programmed cooling at a rate of $\approx 1^\circ\text{C}/\text{min}$ in the presence of $\leq 1.0\text{ M}$ permeant agent remains the most reproducible approach in laboratory and industrial practice, although it requires appropriate equipment. Vitrification minimizes crystallization through ultra-rapid cooling, but requires high concentrations of cryoprotectant and perfect manipulation techniques, which complicates scaling and GMP (Good Manufacturing Practice) compliance [35]. The storage mode depends on the target duration: for short periods, the viability of MSCs after -80°C may be comparable to storage in nitrogen vapors/liquids, while for long-term intervals, -150°C or liquid nitrogen remain optimal, provided that thermal transients are strictly controlled during logistics [36]. Thawing is usually performed in a 37°C water bath, followed by gradual removal of the cryoprotectant and resuspension in the culture medium; rapid warming minimizes recrystallization and additional damage.

In the first hours after thawing, a decrease in viability, metabolic and adhesive activity of MSCs is observed, reflecting a universal stress response of the cell. At 24 hours, the indicators are partially restored, but full restoration of therapeutic potential requires a clearly validated «acclimatization window» with control of phenotype, viability, colony formation, and functional tests (immunomodulatory assays) before batch release [12].

Commercially available, serum-free and xenogeneic-free media (e.g., products such as CryoStor CS10 with 10% DMSO) ensure stability of composition, eliminate batch-to-batch variability, and facilitate compliance with GMP requirements. Published data indicate preservation

частково відновлюються, однак повне відновлення терапевтичного потенціалу потребує чітко валідованого «вікна акліматизації» з контролем фенотипу, життєздатності, колонієутворення й функціональних тестів (імунomodulatory аналізи) до випуску серії [12].

Комерційно доступні, безсироваткові та ксеноген-вільні середовища (наприклад, продукти на кшталт CryoStor CS10 з 10 % DMSO) забезпечують стабільність складу, усувають міжпартійну варіабельність і полегшують відповідність вимогам Належної Виробничої Практики (Good Manufacturing Practice – GMP). Опубліковані дані свідчать про збереження експресії біомаркерів, нормального каріотипу та мультилінійної диференціації МСК з різних джерел після довготривалого зберігання з використанням таких середовищ та автоматизованої кріологістики. Водночас стратегія вибору середовища має враховувати сценарії застосування (аутологічне/алогенне), допустиме навантаження DMSO на пацієнта та вимоги до «часу-до-приготування» у клініці [37].

Кріобанкінг інтактної тканини має логістичні переваги (оминути до-кріогенне виділення клітин), водночас висувачи особливі вимоги до рівномірності охолодження та масоперенесення кріопротектора. Для ліпоаспірату доведено можливість зберігання при -80°C із збереженням життєздатності МСК та базових функцій; у низці протоколів відмічено прийнятні результати навіть без кріопротектора протягом обмежених термінів, що потенційно зменшує токсичне навантаження, але зазвичай поступається за кількістю життєздатних клітин після виділення [38]. Тканина пуповини, як доступне джерело МСК, також успішно кріоконсервується повільним охолодженням з подальшим зберіганням при -80°C або в парах рідкого азоту; активний пошук альтернатив DMSO (етиленгліколь, гліцерин, 1,2-пропандіол) спрямований на підвищення виходу життєздатних клітин і прискорення міграції з експлантатів [12].

Перехід від суспензій до 3D-продуктів (інкапсульовані клітини в альгінатних мікросферах, завантажені каркаси, сфероїди) змінює тепломасообмін і кінетику проникнення кріопротекторів. Інкапсуляція в гідрогелі (альгінат, трегалозовмісні матриці, термочутливі кополімери) може надавати додатковий захист завдяки зв'язуванню води, демпфуванню осмотичних коливань і фізичній стабілізації клітин, що відображається у вищій життєздатності та швидшому функціональному відновленні після розморожування порівняно з клітинами в суспензії. Для клітинних агрегатів/сфероїдів показано, що вітрифікація може мати перевагу над повільним заморожуванням, а більший розмір сфероїда асоціюється з вищою виживаністю МСК, імовірно через градієнти кріозахисту й внутрішньоагрегатну «буферизацію» від кристалізації [35]. У завантажених каркасах повільне охолодження з контрольованим зародженням льоду та комбінацією DMSO з дисахаридами (сахароза/трегалоза) покращує збереження клітин, хоча ризик мікротріщин у матриці через розширення льоду зберігається і має оцінюватися в тестах механічної цілісності [39].

Ключова методологічна вимога – симетрія панелі тестів до і після кріоконсервування. Оцінка лише життєздатності недосяжна для гарантії клінічної

of biomarker expression, normal karyotype, and multiline differentiation of MSCs from various sources after long-term storage using such media and automated cryologistics. At the same time, the medium selection strategy should take into account the application scenarios (autologous/allogeneic), the acceptable DMSO load on the patient, and the «time-to-preparation» requirements in the clinic [37].

Cryobanking of intact tissue has logistical advantages (avoiding pre-cryogenic cell isolation), while imposing special requirements for uniform cooling and mass transfer of cryoprotectants. It has been proven that lipoaspirate can be stored at -80°C with maintaining MSCs viability and basic functions; a number of protocols have reported acceptable results even without cryoprotectant for limited periods, which potentially reduces the toxic load but usually results in fewer viable cells after isolation [38]. Umbilical cord tissue, as an accessible source of MSCs, can also be successfully cryopreserved by slow cooling followed by storage at -80°C or in liquid nitrogen vapor; an active search for alternatives to DMSO (ethylene glycol, glycerol, 1,2-propanediol) is aimed at increasing the yield of viable cells and accelerating migration from explants [12].

The transition from suspensions to 3D products (encapsulated cells in alginate microspheres, loaded scaffolds, spheroids) changes the heat and mass transfer and the kinetics of cryoprotectant penetration. Encapsulation in hydrogels (alginate, trehalose-containing matrices, thermosensitive copolymers) can provide additional protection by binding water, damping osmotic fluctuations and physically stabilizing cells, which is reflected in higher viability and faster functional recovery after thawing compared to cells in suspension. For cell aggregates/spheroids, vitrification has been shown to have an advantage over slow freezing, and larger spheroid size is associated with higher MSCs survival, presumably due to cryoprotection gradients and intra-aggregate «buffering» from crystallization [35]. In loaded scaffolds, slow cooling with controlled ice nucleation and a combination of DMSO with disaccharides (sucrose/trehalose) improves cell preservation, although the risk of microcracks in the matrix due to ice expansion remains and should be assessed in mechanical integrity tests [39].

A key methodological requirement is symmetry of the test panel before and after cryopreservation. Assessment of viability alone is insufficient to guarantee clinical efficacy; standardized functional tests (immunomodulatory, angiogenic, differentiation), morphometry/adhesion, aging indicators, and genomic stability (karyotype) are required, and for 3D products, the mechanical properties of the matrix and cell colonization homogeneity are additionally required [12]. For clinical scenarios, the «time from cryostorage to administration» should be validated in advance, taking into account the mandatory acclimatization and the acceptable limit of residual DMSO in the finished product [37].

Comparisons between «fresh» and «fresh-thawed» MSCs are often complicated by imbalances in culture conditions, passage, tissue source, cryopreservation medium composition, and time intervals after thawing. These factors can create systematic errors and heterogeneity of effects.

ефективності; необхідні стандартизовані функціональні тести (імуномодулювальні, ангіогенні, диференціальні), морфометрія/адгезія, показники старіння та геномна стабільність (каріотип), а для 3D-продуктів – додатково механічні властивості матриксу та однорідність заселення клітинами [12]. Для клінічних сценаріїв слід наперед валідувати «час-з-кріосховища-до-введення» з урахуванням обов'язкової акліматизації та межі допустимого резидуального DMSO у готовому препараті [37].

Порівняння «свіжих» і «свіжорозморожених» МСК часто обтяжене небалансами за умовами культивування, пасажом, джерелом тканини, складом кріосередовища та часовими інтервалами після розморожування. Ці фактори здатні створювати систематичні похибки та гетерогенність ефектів.

2. Паракринний потенціал стромальних клітин: роль мікровезикул, екзосом, факторів росту та імунорегуляторних молекул

Попри інтенсивне й багаторічне застосування МСК у клінічних дослідженнях, питання щодо практичної безпеки та біологічної стабільності їх трансплантації залишається одним із головних обмежувальних чинників. Клінічні дані доводять, що безпосереднє введення життєздатних МСК супроводжується низкою біологічних, технологічних та ризикових бар'єрів, що значно ускладнюють передбачуваність їхнього терапевтичного ефекту [40, 41, 42]. Одним із фундаментальних біологічних викликів є обмежений проліферативний потенціал МСК, зокрема тих, що походять із кісткового мозку; після кількох пасажів клітини вступають у старіючий стан, втрачають здатність до повноцінного оновлення та демонструють поступове зниження регенеративної активності. Цей аспект зумовлює істотну варіабельність ефектів, особливо при розширенні культури для клінічного використання.

Ще одним критичним обмеженням є гетерогенність популяції МСК, яка проявляється у варіаціях морфологічних, фенотипових та функціональних характеристик залежно від джерела, умов культивування та ступеня реплікаційного виснаження. Відомо, що гіпоксичне мікросередовище може змінювати диференціальний потенціал МСК, модулювати їхню імунорегуляторну поведінку та спричинювати епігенетичне перепрограмування в ділянках генів, відповідальних за механізми самооновлення [41, 42]. Унаслідок цього поглиблюється структурна й функціональна нестабільність МСК, що порушує відтворюваність клінічних результатів.

Крім внутрішніх епігенетичних порушень, класифікується низка ризиків, пов'язаних із прямою ін'єкцією МСК: надмірна імуносупресія, потенційна активація неопластичних процесів, а також можливість виникнення мікроемболічних ускладнень у легеневому руслі – особливо після внутрішньовенного введення, коли великі клітинні конгломерати можуть затримуватися у дрібних судинах. Сукупність цих факторів обґрунтовує пошук більш контрольованих та прогнозованих інструментів клітинно-медіаторної терапії.

У цьому контексті інтенсивна увага була перенесена з живих МСК на їхні позаклітинні везикули (ПВ) як альтернативну форму безклітинної терапії. ПВ,

2. Paracrine potential of stromal cells: the role of microvesicles, exosomes, growth factors, and immunoregulatory molecules

Despite the intensive and long-term use of MSCs in clinical trials, questions regarding the practical safety and biological stability of their transplantation remain one of the main limiting factors. Clinical data show that the direct administration of viable MSCs is accompanied by a number of biological, technological and risk barriers that significantly complicate the predictability of their therapeutic effect [40, 41, 42]. One of the fundamental biological challenges is the limited proliferative potential of MSCs, particularly those derived from bone marrow; after several passages, the cells enter a senescent state, lose their ability to fully renew themselves, and demonstrate a gradual decline in regenerative activity. This aspect causes significant variability in effects, especially when expanding the culture for clinical use.

Another critical limitation is the heterogeneity of the MSCs population, which manifests itself in variations in morphological, phenotypic, and functional characteristics depending on the source, culture conditions, and degree of replication exhaustion. It is known that a hypoxic microenvironment can alter the differentiation potential of MSCs, modulate their immunoregulatory behavior, and cause epigenetic reprogramming in the regions of genes responsible for self-renewal mechanisms [41, 42]. As a result, the structural and functional instability of MSCs increases, which disrupts the reproducibility of clinical results.

In addition to internal epigenetic changes, a number of risks associated with direct MSCs injection are classified: excessive immunosuppression, potential activation of neoplastic processes, and the possibility of microembolic complications in the pulmonary circulation, especially after intravenous administration, when large cell conglomerates can become trapped in small vessels. The combination of these factors justifies the search for more controlled and predictable tools for cell-mediated therapy.

In this context, intense attention has shifted from living MSCs to their extracellular vesicles (EVs) as an alternative form of cell-free therapy. EVs derived from MSCs have shown promise for treating a wide range of pathological conditions, from cartilage damage and osteoarthritis to acute kidney

отримані з МСК, виявилися перспективним варіантом для лікування широкого спектра патологічних станів – від ушкодження хряща та остеоартриту до гострих пошкоджень нирок, гепатоцитів, нейродегенеративних уражень і цукрового діабету [43, 44]. Динаміка наукової активності підтверджує цей тренд: кількість публікацій щодо ПВ зросла від кількох десятків у 2015 р. до понад 1000 у 2021 р., що свідчить про формування нового та перспективного напрямку паракринної терапії [45].

Накопичені експериментальні та клініко-експериментальні дані переконливо свідчать, що МСК реалізують значну частину своїх біореєнеративних і цитопротекторних ефектів саме через секрецію ПВ, які містять широкий спектр сигнальних і регуляторних молекул, включно з протеїнами, мікроРНК, ліпідами, цитокінами та компонентами клітинного глікокаліксу [46, 47]. Ці нанорозмірні структури функціонують як природна система міжклітинної комунікації, що забезпечує передачу інформації між клітинами мікрооточення, ініціює сигнальні каскади та запускає механізми регенерації тканин у відповідь на пошкодження [46]. Виявлено, що ПВ, отримані з МСК, не лише відтворюють ключові функціональні властивості батьківських клітин, але й відзначаються суттєво кращим профілем безпеки, оскільки позбавлені ризику неконтрольованої проліферації, генетичної нестабільності, імунологічних реакцій чи емболічних ускладнень, притаманних клітинним трансплантатам [48]. Саме тому використання ПВ розглядається як перспективна безклітинна альтернатива традиційним клітинним підходам у регенеративній медицині.

Додатковим чинником, що підвищує біологічну й клінічну значущість ПВ, є їхня виражена гетерогенність, зумовлена походженням материнських МСК. Установлено, що ПВ, ізольовані з МСК кісткового мозку, мають специфічний афінитет до хрящової тканини, сприяють хондрогенезу та демонструють ефективність у моделях пошкодження хряща й остеоартриту, опосередковуючи експресію SOX9, агрекану та колагену II типу, а також знижуючи активність катаболічних ферментів [43]. Натомість ПВ, отримані з МСК жирової тканини, характеризуються підвищеною секрецією антизапальних цитокінів, зокрема IL-10 та TGF- β , і проявляють високу здатність до модуляції імунної відповіді шляхом інгібування проліферації Т-лімфоцитів та зниження експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу (MHC II) [43]. Така різноспрямованість біологічних ефектів свідчить про важливість персоналізованого вибору джерела МСК залежно від терапевтичного завдання.

Окрему увагу привертають ПВ, ізольовані з МСК пупкової тканини людини, які продемонстрували потужні ангіогенетичні властивості, здатність зменшувати апоптоз і стимулювати регенерацію нейронів, гепатоцитів і кардіоміоцитів – ефекти, зумовлені, зокрема, вмістом у їх складі VEGF, HGF, IGF-1 та малої некодуєчої РНК miR-21 [43]. Показано, що ПВ з МСК пупкової тканини людини можуть виступати високоактивним паракринним агентом, який координує репаративну відповідь у різних тканинах, забезпечуючи як локальний, так і системний регенеративний вплив. Крім того, встановлено, що МСК пупкової тканини людини продукують ПВ у значно більших кількостях

injury, hepatocyte damage, neurodegenerative lesions, and diabetes mellitus [43, 44]. The dynamics of scientific activity confirm this trend: the number of publications on EVs has grown from several dozen in 2015 to over 1,000 in 2021, indicating the formation of a new and promising direction in paracrine therapy [45].

Accumulated experimental and clinical-experimental data convincingly demonstrate that MSCs exert a significant part of their bioregenerative and cytoprotective effects precisely through the secretion of EVs containing a wide range of signaling and regulatory molecules, including proteins, microRNAs, lipids, cytokines, and components of the cell glycocalyx [46, 47]. These nanoscale structures function as a natural intercellular communication system, facilitating the transfer of information between cells in the microenvironment, initiating signaling cascades, and triggering tissue regeneration mechanisms in response to damage [46]. It has been found that EVs obtained from MSCs not only reproduce the key functional properties of parent cells, but also have a significantly better safety profile, as they are free from the risk of uncontrolled proliferation, genetic instability, immunological reactions, or embolic complications inherent in cell transplants [48]. That is why the use of EVs is considered a promising cell-free alternative to traditional cell-based approaches in regenerative medicine.

An additional factor that increases the biological and clinical significance of EVs is their pronounced heterogeneity, determined by the origin of the maternal MSCs. It has been established that EVs isolated from bone marrow MSCs (BM-MSCs) have a specific affinity for cartilage tissue, promote chondrogenesis, and demonstrate efficacy in models of cartilage damage and osteoarthritis by mediating the expression of SOX9, aggrecan, and type II collagen, as well as reducing the activity of catabolic enzymes [43]. In contrast, EVs obtained from adipose tissue MSCs (AT-MSCs) are characterized by increased secretion of anti-inflammatory cytokines, particularly IL-10 and TGF- β , and exhibit a high ability to modulate the immune response by inhibiting T-lymphocyte proliferation and reducing the expression of major histocompatibility complex class II molecules (MHC II) [43]. Such diversity of biological effects indicates the importance of personalized selection of the source of MSCs depending on the therapeutic task.

Special attention is drawn to EVs isolated from human umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs), which have demonstrated powerful angiogenic properties, the ability to reduce apoptosis and stimulate the regeneration of neurons, hepatocytes, and cardiomyocytes – effects caused, in particular, by the content of VEGF, HGF, IGF-1, and small non-coding RNA miR-21 [43]. It has been shown that EVs from UC-MSCs can act as a highly active paracrine agent that coordinates the reparative response in various tissues, providing both local and systemic regenerative effects. In addition, it has been established that UC-MSCs produce EVs in significantly larger quantities compared to other sources, which makes them highly suitable for scaled-up production in bioreactor systems, particularly in the development of GMP-compliant therapeutic products.

An important aspect of clinical implementation is that clinical-grade MSCs are already adapted to GMP

порівняно з іншими джерелами, що зумовлює їх високу технологічну придатність для масштабованого виробництва в біореакторних системах, зокрема при розробці GMP-сумісних терапевтичних продуктів.

Важливим аспектом клінічної імплементації є те, що МСК клінічного класу вже адаптовані до вимог GMP, проходять контроль якості, стандартизацію умов культивування, перевірку на мікробіологічну чистоту, стабільність фенотипу та відсутність мутагенних змін. Це забезпечує відтворюваність характеристик ПВ, отриманих із таких культур, та створює основу для їх регуляторного схвалення як біопрепаратів для клінічного застосування [49]. Систематизований підхід до виробництва МСК та їх ПВ дозволяє мінімізувати варіабельність між серіями, що критично важливо для відтворюваності результатів у доклінічних і клінічних дослідженнях.

Згідно з визначенням Міжнародного товариства позаклітинних везикул (ISEV, International Society for Extracellular Vesicles, ISEV), ПВ являють собою наношкарпальні мембранні структури – двошарові ліпідні капсули, що транспортують широкий набір біомолекул, включаючи білки, ліпіди, нуклеїнові кислоти та вуглеводи, і виступають універсальними посередниками міжклітинної комунікації [50]. Вони можуть походити з ендосомального або плазматичного джерела, відповідно формуючи дві основні категорії: екзосоми, що утворюються шляхом злиття мультівезикулярних тіл із плазматичною мембраною, та мікровезикули, які безпосередньо відшнуровуються від клітинної поверхні [51]. Ця класифікація відображає не лише різницю у біогенезі, а й потенційні відмінності у функціональній спрямованості, біорозподілі та клітинних мішенях, що має істотне значення при розробці ПВ-орієнтованих терапевтичних підходів.

Екзосоми – ультрамалі везикули діаметром 30–200 нм – формуються шляхом злиття мультівезикулярних ендосом із плазматичною мембраною та характеризуються специфічним мембранним складом, включно з холестерином, сфінгомеліном та білками ліпідних рафтів [52]. Їхній вантаж включає мРНК, міРНК, ліпіди та численні протеїни з високою сигнальною активністю [53]. Типові маркери екзосом – CD9, CD63, CD81, а також Alix і TSG101 – широко використовуються для ідентифікації цих везикул, хоча їхня експресія може змінюватися залежно від джерела.

Мікровезикули (MV) – більш широке за розміром (50–1000 нм) та функціонально строкате населення ПВ – утворюються шляхом брунькування плазматичної мембрани у відповідь на різноманітні стимули, включно з механічним та оксидативним стресом [54, 55, 56]. MV здатні переносити компоненти ендоплазматичного ретикулу, апарату Гольджі, мітохондрій і навіть ядерний матеріал, що розширює їхній потенціал у зміні фенотипу клітин-мішеней [57].

ПВ великого розміру, або **апоптотичні тіลця (AT)**, діаметром 1–5 мкм, формуються у процесі програмованої клітинної смерті – апоптозу, та являють собою морфологічно й функціонально відмінну субпопуляцію ПВ. Вони містять фрагменти внутрішньоклітинних структур, включно з компонентами цитоскелета, хроматином і навіть інтактними органелами, зокрема мітохондріями та ендоплазматичним ретикулом [58]. Вважається, що AT не лише є маркерами

requirements, undergo quality control, standardization of cultivation conditions, testing for microbiological purity, phenotype stability, and absence of mutagenic changes. This ensures the reproducibility of EVs obtained from such cultures and provides a basis for their regulatory approval as biological products for clinical use [49]. A systematic approach to the production of MSCs and their EVs minimizes variability between batches, which is critical for the reproducibility of results in preclinical and clinical studies.

According to the definition of the International Society for Extracellular Vesicles (ISEV), EVs are nanoscale membrane structures—double-layered lipid capsules that transport a wide range of biomolecules, including proteins, lipids, nucleic acids, and carbohydrates, and act as universal mediators of intercellular communication [50]. They can originate from endosomal or plasma sources, forming two main categories: exosomes, which are formed by the fusion of multivesicular bodies with the plasma membrane, and microvesicles, which are directly budded from the cell surface [51]. This classification reflects not only differences in biogenesis, but also potential differences in functional orientation, biodistribution, and cellular targets, which is essential when developing EV-oriented therapeutic approaches.

Exosomes – ultra-small vesicles with a diameter of 30–200 nm—are formed by the fusion of multivesicular endosomes with the plasma membrane and are characterized by a specific membrane composition, including cholesterol, sphingomyelin, and lipid raft proteins [52]. Their cargo includes mRNA, miRNA, lipids, and numerous proteins with high signaling activity [53]. Typical exosome markers—CD9, CD63, CD81, as well as Alix and TSG101—are widely used to identify these vesicles, although their expression may vary depending on the source.

Microvesicles (MV) – a larger (50–1000 nm) and functionally diverse population of EVs – are formed by budding of the plasma membrane in response to various stimuli, including mechanical and oxidative stress [54, 55, 56]. MVs are capable of transporting components of the endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, mitochondria, and even nuclear material, which expands their potential to alter the phenotype of target cells [57].

Large extracellular vesicles, or **apoptotic bodies (ABs)**, with a diameter of 1–5 μm, are formed during programmed cell death (apoptosis) and represent a morphologically and functionally distinct subpopulation of EVs. They contain fragments of intracellular structures, including cytoskeletal components, chromatin, and even intact organelles, such as mitochondria and endoplasmic reticulum [58]. It is believed that ATs are not only markers of apoptotic events, but also play an active role in cell-cell communication, transmitting informational and immunomodulatory potential in the tissue microenvironment. Their ability to carry both nucleic acids and cell-derived antigens makes ATs a potential regulator of local immune homeostasis and phagocytosis processes, as well as one of the mechanisms for «cleansing» tissues of apoptotic debris.

In the context of paracrine activity of MSCs, the behavior of their extracellular vesicles after systemic administration deserves special attention. It is precisely

апоптотичних подій, але й відіграють активну роль у клітинно-клітинній комунікації, передаючи інформаційний та імуномодулювальний потенціал у тканинному мікрооточенні. Їхня здатність переносити як нуклеїнові кислоти, так і антигени клітинного походження робить АТ потенційним регулятором локального імунного гомеостазу та процесів фагоцитозу, а також одним із механізмів «очищення» тканин від апоптотичного детриту.

У контексті паракринної активності МСК особливої уваги заслуговує поведінка їхніх позаклітинних везикул після системного введення. Саме закономірності біорозподілу, фармакокінетика циркуляції та кліренсу визначають реальну ефективність і доступність цього паракринного інструменту у тканинах-мішенях. Дані експериментальних моделей на тваринах свідчать про виражений органотропний профіль ПВ, який відображає особливості взаємодії наночастинок із системою мононуклеарних фагоцитів (МФС). Найбільше накопичення відзначається у печінці, легенях, нирках і селезінці – органах із високою щільністю фагоцитарних клітин. Цей феномен має двоаспектне значення: з одного боку, він забезпечує природну «біологічну фільтрацію» системного кровотоку, з іншого – обмежує цільову доставку ПВ у віддалені тканини, зокрема у серце або головний мозок.

Деталізовані дослідження показали, що дрібніші популяції ПВ переважно накопичуються у печінці, що пояснюється ефективною ендоцитозною активністю гепатоцитів і клітин Купфера. Натомість великі везикули фіксуються переважно у легеневій мікроциркуляції, де вони можуть взаємодіяти з ендотеліоцитами, макрофагами та перицитами [59, 60, 61, 62]. Такий розподіл визначає не лише фармакокінетичний профіль ПВ, але й топографію їхнього паракринного впливу, створюючи «зони дії», у межах яких реалізуються локальні протизапальні, ангіогенні або антиапоптотичні ефекти.

Разом з тим, значна міждослідна варіабельність, що виникає через відмінності у джерелах МСК, дозуванні, шляхах введення, типах експериментальних моделей та параметрах аналізу кінцевих точок, істотно ускладнює порівняння результатів і формування єдиної концептуальної моделі біодистрибуції ПВ. Такі відмінності можуть призводити до систематичних зсувів в оцінці їхнього терапевтичного потенціалу, особливо при екстраполяції результатів з тваринних моделей на людину. Саме тому стандартизація підходів до маркування, кількісного визначення та відстеження ПВ у біологічних системах є ключовою умовою підвищення достовірності даних і їх відтворюваності.

Окрему роль у визначенні клітинного захоплення ПВ відіграють біофізичні характеристики їхніх мембран. Одним із ключових чинників, що визначає швидкість і ефективність інтерналізації ПВ клітинами-реципієнтами, є ступінь жорсткості ліпідного бішару: встановлено, що більш структурно жорсткі везикули демонструють підвищену здатність до ендоцитозу та злиття з клітинними мембранами [59, 63]. Це підтверджує концепцію, згідно з якою паракринний вплив МСК реалізується не лише через біохімічну комунікацію, але й через механобіологічні властивості везикул, що впливають на взаємодію з клітинними

the patterns of biodistribution, pharmacokinetics of circulation and clearance that determine the actual effectiveness and availability of this paracrine tool in target tissues. Data from experimental animal models indicate a pronounced organotropic profile of EV, which reflects the peculiarities of the interaction of nanoparticles with the mononuclear phagocyte system (MFS). The highest accumulation is observed in the liver, lungs, kidneys, and spleen—organs with a high density of phagocytic cells. This phenomenon has two aspects: on the one hand, it provides natural «biological filtration» of the systemic bloodstream, and on the other hand, it limits the targeted delivery of EVs to distant tissues, such as the heart or brain.

Detailed studies have shown that smaller EVs (small extracellular vesicles – sEVs) predominantly accumulate in the liver, which is explained by the effective endocytic activity of hepatocytes and Kupffer cells. In contrast, large vesicles are mainly found in pulmonary microcirculation, where they can interact with endothelial cells, macrophages, and pericytes [59, 60, 61, 62]. This distribution determines not only the pharmacokinetic profile of EVs, but also the topography of their paracrine effects, creating «zones of action» within which local anti-inflammatory, angiogenic, or anti-apoptotic effects are realized.

However, significant inter-study variability arising from differences in MSC sources, dosages, routes of administration, types of experimental models, and endpoint analysis parameters significantly complicates the comparison of results and the formation of a unified conceptual model of EVs biodistribution. Such differences can lead to systematic shifts in the assessment of their therapeutic potential, especially when extrapolating results from animal models to humans. That is why standardization of approaches to labeling, quantification, and tracking of EVs in biological systems is a key condition for improving data reliability and reproducibility.

The biophysical characteristics of their membranes play a special role in determining EV cellular uptake. One of the key factors determining the rate and efficiency of EV internalization by recipient cells is the degree of stiffness of the lipid bilayer: it has been established that structurally stiffer vesicles demonstrate an increased ability to endocytose and fuse with cell membranes [59, 63]. This confirms the concept that the paracrine effect of MSCs is realized not only through biochemical communication, but also through the mechanobiological properties of vesicles that affect interaction with cell receptors, intracellular transport, and signal stability.

Pharmacokinetic studies show that EVs are characterized by a relatively short circulation period—within 1–6 hours after systemic administration—due to rapid clearance through renal filtration and hepatocellular metabolism [64]. Such kinetics limits the duration of the paracrine effect and create the need for repeated administrations to maintain a stable therapeutic level of EVs in target tissues. Accordingly, a relevant area of research is the optimization of delivery systems and the development of methods to prolong EV circulation, in particular through surface modification, encapsulation in hydrogels, or the creation of composite nanomaterials capable of preserving the native content of EVs while prolonging their biological half-life.

рецепторами, внутрішньоклітинний транспорт і стабільність сигналу.

Фармакокінетичні дослідження показують, що ПВ характеризуються відносно коротким періодом циркуляції – у межах 1–6 год після системного введення, що зумовлено швидким кліренсом через ниркову фільтрацію та гепатоцитарний метаболізм [64]. Така кінетика обмежує тривалість паракринного ефекту та створює потребу у багаторазових введеннях для підтримання стабільного терапевтичного рівня ПВ у тканинах-мішенях. Відповідно, актуальним напрямом досліджень є оптимізація систем доставки та розробка методів пролонгування циркуляції ПВ – зокрема шляхом поверхневої модифікації, інкапсуляції у гідрогелі або створення композитних наноматеріалів, здатних зберігати нативний вміст ПВ і водночас продовжувати їхній біологічний період напіввиведення.

Таким чином, поведінка ПВ після системного введення визначається поєднанням біофізичних, фармакокінетичних і клітинно-біологічних чинників. Комплексне вивчення цих параметрів є необхідною передумовою для раціонального проектування ПВ-орієнтованих терапевтичних стратегій та їх безпечної клінічної реалізації.

Окремий напрямок пов'язаний із модифікацією поверхні ПВ для регулювання їхнього біорозподілу. Установлено, що ферментативне оброблення нейрамінідазою – шляхом зміни поверхневого глікозильованого профілю – сприяє більш вираженому легенево-му накопиченню, що може бути цінним для спрямованої доставки паракринних сигналів у тканини дихальної системи [65]. Іншим механізмом пролонгації циркуляції є експресія трансмембранного білка CD47, завдяки якому ПВ уникають фагоцитозу макрофагами («сигнал не їж мене») [40, 66, 67].

3. Позаклітинні везикули та терапія серцево-судинних захворювань

Положення паракринної гіпотези отримало експериментальне підтвердження в низці доклінічних досліджень. Зокрема, показано, що обробка експериментальних тварин кондиціонованим середовищем, отриманим з культур МСК, достовірно зменшує розмір інфарктної зони у щурів та свиней у моделях ішемії-реперфузії (I/R) [68, 69, 70, 71]. Це свідчить про наявність у культуральному середовищі комплексу біологічно активних компонентів, здатних відтворювати кардіопротекторні ефекти живих клітин. Водночас встановлено, що цитопротекторна активність істотно підвищується при використанні кондиціонованого середовища, отриманого з гіпоксично стимульованих МСК, що узгоджується з концепцією гіпоксичної преадаптації як чинника посилення секреторної активності та терапевтичного потенціалу клітин [63].

Було показано, що очищені ПВ МСК здатні значно зменшувати розмір інфаркту у тваринних моделях I/R-пошкодження, що підтверджує їхню безпосередню участь у реалізації паракринного ефекту [70, 71, 72]. Механізми цього феномену включають стимуляцію ангіогенезу, інгібування апоптозу кардіоміоцитів, модифікацію запальної відповіді та активацію шляхів клітинного виживання (зокрема, PI3K/Akt та ERK1/2). У результаті ін'єкції ПВ спостерігалось збереження

Thus, the behavior of EVs after systemic administration is determined by a combination of biophysical, pharmacokinetic, and cellular-biological factors. A comprehensive study of these parameters is a necessary prerequisite for the rational design of EV-oriented therapeutic strategies and their safe clinical implementation.

A separate area of research is related to modifying the surface of EVs to regulate their biodistribution. It has been established that enzymatic treatment with neuraminidase—by changing the surface glycosylation profile—promotes more pronounced pulmonary accumulation, which may be valuable for the targeted delivery of paracrine signals to the tissues of the respiratory system [65]. Another mechanism of circulation prolongation is the expression of the transmembrane protein CD47, which allows EVs to avoid phagocytosis by macrophages («don't eat me» signal) [40, 66, 67].

3. Extracellular vesicles and cardiovascular disease therapy

The paracrine hypothesis has been experimentally confirmed in a number of preclinical studies. In particular, it has been shown that treatment of experimental animals with a conditioned environment obtained from MSC culture significantly reduces the size of the infarct zone in rats and pigs in ischemia-reperfusion (I/R) models [68, 69, 70, 71]. This indicates the presence of a complex of biologically active components in the cultural environment that are capable of reproducing the cardioprotective effects of living cells. At the same time, it has been established that cytoprotective activity significantly increases when using a conditioned environment obtained from hypoxically stimulated MSCs, which is in accordance with the concept of hypoxic preadaptation as a factor enhancing the secretory activity and therapeutic potential of cells [63].

It has been shown that purified MSCs are capable of significantly reducing the size of infarcts in animal models of I/R injury, confirming their direct involvement in the realization of the paracrine effect [70, 71, 72]. The mechanisms underlying this phenomenon include stimulation of angiogenesis, inhibition of cardiomyocyte apoptosis, modification of the inflammatory response, and activation of cell survival pathways (in particular, PI3K/Akt and ERK1/2). As a result of EV injection, both systolic and diastolic heart function were preserved,

як систолічної, так і діастолічної функції серця, поліпшення мікросудинної перфузії міокарда, зменшення фіброзу та гальмування патологічного ремоделювання лівого шлуночка [73].

Враховуючи зазначені результати, інтерес дослідників поступово змістився у напрямку використання ПВ, отриманих безпосередньо з клітин серцевого походження, що потенційно забезпечує більшу специфічність та відповідність тканинним мікросигнальним мережам. У цьому контексті особливу увагу привернули позаклітинні везикули, секретовані серцевими клітинами-попередниками (CPC, cardiac progenitor cells). CPC у напівсуспензійних культурах формують тривимірні сферичні агрегати – кардіосфери, які є потужними джерелами паракринних сигналів і чинять вплив на сусідні клітини міокарда шляхом секреції біологічно активних наноструктур.

Електронно-мікроскопічні дослідження продемонстрували здатність CPC у міокарді мишей та в культурах людських кардіосфер активно секретувати ПВ [74]. Біохімічна характеристика цих везикул показала їхнє збагачення специфічними мікроРНК, протеїнами та ліпідами, які модулюють ангіогенез, запальну відповідь і виживання кардіоміоцитів. Цікаво, що ПВ, виділені з кардіосфер, виявляли чітко виражені проангіогенні та кардіопротекторні властивості, що підтверджено у тваринних моделях кардіоміопатії та І/Р-пошкодження міокарда [75, 76, 77]. Введення таких ПВ асоціювалося з підвищенням щільності капілярної мережі, зниженням рівня апоптозу та збереженням скоротливої функції серця.

Крім того, порівняльні дослідження показали, що післяінфарктне введення ПВ, секретованих CPC, отриманими з ембріональних стовбурових клітин людини, забезпечує ефекти, подібні до введення самих донорських клітин [78]. Це свідчить, що терапевтична активність CPC реалізується головним чином через везикулярно опосередковану міжклітинну комунікацію. Отже, ПВ CPC можна розглядати як біологічно активну, клітинно-вільну форму клітинної терапії, здатну відтворювати корисні ефекти батьківських клітин без ризиків, пов'язаних із клітинною трансплантацією, зокрема імуногенності чи туморогенності.

Таким чином, сукупність наведених даних дозволяє зробити висновок, що позаклітинні везикули, отримані як з МСК, так і з CPC, становлять перспективну платформу для розробки нових безклітинних стратегій регенерації міокарда. Їхня дія ґрунтується на складному комплексі паракринних механізмів, що забезпечують активацію ендогенних процесів відновлення, зниження ішемічного ушкодження та стабілізацію функціонального стану серцево-судинної системи.

ВИСНОВКИ

Логістика криозберігання є критичною складовою клітинної терапії, оскільки визначає стабільність, доступність і стандартизацію МСК. Класичне повільне заморожування з диметилсульфоксидом не забезпечує універсального збереження функцій: після розморожування можливі зниження життєздатності, адгезії та паракринної активності. Оптимізація включає використання безсироваткових, ксеноген-вільних

microvascular perfusion of the myocardium improved, fibrosis decreased, and pathological remodeling of the left ventricle was inhibited [73].

Given these results, researchers' interest has gradually shifted toward the use of EVs obtained directly from cardiac cells, which potentially provides greater specificity and compatibility with tissue micro-signaling networks. In this context, EVs secreted by cardiac progenitor cells (CPC) have attracted particular attention. In semi-suspension cultures, CPCs form three-dimensional spherical aggregates called cardiospheres, which are powerful sources of paracrine signals and influence neighboring myocardial cells by secreting biologically active nanostructures.

Electron microscopic studies have demonstrated the ability of CPCs in mouse myocardium and human cardiosphere cultures to actively secrete EVs [74]. Biochemical characterization of these vesicles revealed their enrichment with specific microRNAs, proteins, and lipids that modulate angiogenesis, inflammatory response, and cardiomyocyte survival. Interestingly, EVs isolated from cardiospheres exhibited pronounced proangiogenic and cardioprotective properties, which was confirmed in animal models of cardiomyopathy and I/R myocardial injury [75, 76, 77]. The introduction of such EVs was associated with an increase in capillary network density, a decrease in apoptosis, and preservation of cardiac contractile function.

In addition, comparative studies have shown that post-infarction administration of EVs secreted by CPCs derived from human embryonic stem cells produces effects similar to those of administering the donor cells themselves [78]. This indicates that the therapeutic activity of CPC is mainly realized through vesicle-mediated intercellular communication. Therefore, CPC EVs can be considered a biologically active, cell-free form of cell therapy capable of reproducing the beneficial effects of parent cells without the risks associated with cell transplantation, including immunogenicity or tumorigenicity.

Thus, the combination of the above data allows us to conclude that extracellular vesicles obtained from both MSCs and CPCs represent a promising platform for the development of new cell-free strategies for myocardial regeneration. Their action is based on a complex set of paracrine mechanisms that activate endogenous repair processes, reduce ischemic damage, and stabilize the functional state of the cardiovascular system.

CONCLUSIONS

Cryopreservation logistics are a critical component of cell therapy, as they determine the stability, availability, and standardization of MSCs. Classic slow freezing with dimethyl sulfoxide does not ensure universal preservation of functions: after thawing, there may be a decrease in viability, adhesion, and paracrine activity. Optimization includes the use of serum-free, xenogeneic-free conditions, validation of the recovery period

середовищ, валідацію періоду відновлення («вікна акліматизації») і застосування панелей функціональних тестів для контролю імуномодулювальних та ангіогенних властивостей.

Провідна роль у терапевтичному ефекті МСК належить паракринним механізмам, що реалізуються через ПВ. Вони відтворюють біоактивність материнських клітин без ризику проліферації чи імунних ускладнень. Біологічні властивості ПВ залежать від джерела МСК, а фармакокінетика характеризується коротким періодом циркуляції та переважним накопиченням у печінці й легенях. Рациональні стратегії включають повторне введення, поверхневу модифікацію для таргетингу та GMP-стандартизоване виробництво ПВ із контрольованими характеристиками.

У регенеративній кардіології ПВ МСК і кардіальних клітин-попередників демонструють здатність зменшувати зону інфаркту, стимулювати ангіогенез, інгібувати апоптоз і покращувати функціональність міокарда. Їхня ефективність підтверджена в моделях ішемії-реперфузії, що відкриває перспективу для створення безклітинних терапевтичних продуктів. Подальший прогрес потребує стандартизації дозування, шляхів введення, визначення біомаркерів відповіді та розробки систем контрольованої доставки ПВ до серцевої тканини.

(«acclimatization window»), and the use of functional test panels to monitor immunomodulatory and angiogenic properties.

Paracrine mechanisms implemented through EVs play a leading role in the therapeutic effect of MSCs. They reproduce the bioactivity of maternal cells without the risk of proliferation or immune complications. The biological properties of EV depend on the source of MSC, and its pharmacokinetics are characterized by a short circulation period and predominant accumulation in the liver and lungs. Rational strategies include reintroduction, surface modification for targeting, and GMP- standardized production of EVs with controlled characteristics.

In regenerative cardiology, EV MSCs and cardiac progenitor cells demonstrate the ability to reduce the infarct area, stimulate angiogenesis, inhibit apoptosis, and improve myocardial function. Their efficacy has been confirmed in ischemia-reperfusion models, opening up prospects for the creation of cell-free therapeutic products. Further progress requires standardization of dosing, routes of administration, identification of response biomarkers, and development of controlled delivery systems for EVs to cardiac tissue.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Abazari A., Hawkins B., Clarke D., Mathew A. Biopreservation Best Practices: A Cornerstone in the Supply Chain of Cell-Based Therapies—MSC Model Case Study. *Cell and Gene Therapy Insights*. 2018. Vol. 3. P. 853–871. DOI: <https://doi.org/10.18609/cgti.2017.082>
2. Farag A., Ngeun S.K., Kaneda M., Aboubakr M., Elhaieg A., Hendawy H., Tanaka R. Exploring the Potential Effects of Cryopreservation on the Biological Characteristics and Cardiomyogenic Differentiation of Rat Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 18. P. 9908. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25189908>
3. Woods E.J., Thirumala S., Badhe-Buchanan S.S., Clarke D., Mathew A.J. Off the Shelf Cellular Therapeutics: Factors to Consider during Cryopreservation and Storage of Human Cells for Clinical Use. *Cytotherapy*. 2016. Vol. 18, № 6. P. 697–711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.03.295>
4. Mendicino M., Bailey A.M., Wonnacott K., Puri R.K., Bauer S.R. MSC-Based Product Characterization for Clinical Trials: An FDA Perspective. *Cell Stem Cell*. 2014. Vol. 14, № 2. P. 141–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.013>
5. Coopman K. Large-scale compatible methods for the preservation of human embryonic stem cells: current perspectives. *Biotechnology Progress*. 2011. Vol. 27, № 6. P. 1511–1521. DOI: <https://doi.org/10.1002/btpr.680>
6. Marquez-Curtis L.A., Janowska-Wieczorek A., McGann L.E., Elliott J.A. Mesenchymal stromal cells derived from various tissues: Biological, clinical and cryopreservation aspects. *Cryobiology*. 2015. Vol. 71, № 2. P. 181–197. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.07.003>
7. Chinnadurai R., Garcia M.A., Sakurai Y., Lam W.A., Kirk A.D., Galipeau J., Copland I.B. Actin cytoskeletal disruption following cryopreservation alters the biodistribution of human mesenchymal stromal cells in vivo. *Stem Cell Reports*. 2014. Vol. 3, № 1. P. 60–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.05.003>
8. Moll G., Geißler S., Catar R., Ignatowicz L., Hoogduijn M.J., Strunk D., et al. Cryopreserved or Fresh Mesenchymal Stromal Cells: Only a Matter of Taste or Key to Unleash the Full Clinical Potential of MSC Therapy? *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016. Vol. 951. P. 77–98. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45457-3_7
9. Shim H., Gutiérrez-Adán A., Chen L.R., BonDurant R.H., Behboodi E., Anderson G.B. Isolation of pluripotent stem cells from cultured porcine primordial germ cells. *Biology of Reproduction*. 1997. Vol. 57, № 5. P. 1089–1095. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.5.1089>
10. Richards M., Fong C.Y., Tan S., Chan W.K., Bongso A. An efficient and safe xeno-free cryopreservation method for the storage of human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2004. Vol. 22, № 5. P. 779–789. DOI: <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-5-779>

REFERENCES

1. Abazari A., Hawkins B., Clarke D., Mathew A. Biopreservation Best Practices: A Cornerstone in the Supply Chain of Cell-Based Therapies—MSC Model Case Study. *Cell and Gene Therapy Insights*. 2018;3:853–71. DOI: <https://doi.org/10.18609/cgti.2017.082>
2. Farag A., Ngeun SK, Kaneda M, Aboubakr M, Elhaieg A, Hendawy H, Tanaka R. Exploring the Potential Effects of Cryopreservation on the Biological Characteristics and Cardiomyogenic Differentiation of Rat Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(18):9908. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25189908>
3. Woods EJ, Thirumala S, Badhe-Buchanan SS, Clarke D, Mathew AJ. Off the shelf cellular therapeutics: Factors to consider during cryopreservation and storage of human cells for clinical use. *Cytotherapy*. 2016;18(6):697–711. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2016.03.295>
4. Mendicino M, Bailey AM, Wonnacott K, Puri RK, Bauer SR. MSC-based product characterization for clinical trials: an FDA perspective. *Cell Stem Cell*. 2014;14(2):141–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.01.013>
5. Coopman K. Large-scale compatible methods for the preservation of human embryonic stem cells: current perspectives. *Biotechnology Progress*. 2011;27(6):1511–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/btpr.680>
6. Marquez-Curtis LA, Janowska-Wieczorek A, McGann LE, Elliott JA. Mesenchymal stromal cells derived from various tissues: Biological, clinical and cryopreservation aspects. *Cryobiology*. 2015;71(2):181–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.07.003>
7. Chinnadurai R, Garcia MA, Sakurai Y, Lam WA, Kirk AD, Galipeau J, Copland IB. Actin cytoskeletal disruption following cryopreservation alters the biodistribution of human mesenchymal stromal cells in vivo. *Stem Cell Reports*. 2014;3(1):60–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.05.003>
8. Moll G, Geißler S, Catar R, Ignatowicz L, Hoogduijn MJ, Strunk D, Bieback K, Ringdén O. Cryopreserved or Fresh Mesenchymal Stromal Cells: Only a Matter of Taste or Key to Unleash the Full Clinical Potential of MSC Therapy? *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;951:77–98. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45457-3_7
9. Shim H, Gutiérrez-Adán A, Chen LR, BonDurant RH, Behboodi E, Anderson GB. Isolation of pluripotent stem cells from cultured porcine primordial germ cells. *Biology of Reproduction*. 1997;57(5):1089–95. DOI: <https://doi.org/10.1095/biolreprod57.5.1089>
10. Richards M, Fong CY, Tan S, Chan WK, Bongso A. An efficient and safe xeno-free cryopreservation method for the storage of human embryonic stem cells. *Stem Cells*. 2004;22(5):779–89. DOI: <https://doi.org/10.1634/stemcells.22-5-779>

11. Reubinoff B.E., Pera M.F., Vajta G., Trounson A.O. Effective cryopreservation of human embryonic stem cells by the open pulled straw vitrification method. *Human Reproduction*. 2001. Vol. 16, № 10. P. 2187–2194. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2187>
12. François M., Copland I.B., Yuan S., Romieu-Mourez R., Waller E.K., Galipeau J. Cryopreserved mesenchymal stromal cells display impaired immunosuppressive properties as a result of heat-shock response and impaired interferon- γ licensing. *Cytotherapy*. 2012. Vol. 14, № 2. P. 147–152. DOI: <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.623691>
13. Moll G., Alm J.J., Davies L.C., von Bahr L., Heldring N., Stenbeck-Funke L., et al. Do cryopreserved mesenchymal stromal cells display impaired immunomodulatory and therapeutic properties? *Stem Cells*. 2014. Vol. 32, № 9. P. 2430–2442. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1729>
14. Linkova D.D., Rubtsova Y.P., Egorikhina M.N. Cryostorage of Mesenchymal Stem Cells and Biomedical Cell-Based Products. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 17. P. 2691. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11172691>
15. 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: монографія. *Вінниця: Теорія*. 2025. С. 384. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
16. Гладких Ф.В., Чиж М.О., Кошурба І.В., Белочкіна І.В., Коморовський Р.Р., Марченко М.М., Кошурба Ю.В. Антрациклінові ушкодження серця та вплив кріоекстракту плаценти на стан міокарда при доxorубіциновій кардіоміопатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31 № 2. С. 190–205. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
17. Чиж М.О., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Коморовський Р.Р., Козлова Т.В. Оцінка кардіопротекторної активності кріоекстракту серця на моделі адреналінової міокардіодистрофії за показниками вільнорадикального окиснення. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33. № 2(53). С. 178–193. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
18. Чиж М.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С., Коморовський Р.Р. Метаболічні зміни в міокарді під час ураження, викликаного адреналіном, та вплив кріоекстракту серця на метаболізм лактату-пірувату. *Український журнал серцево-судинної хірургії*. 2025. Т. 33, № 2. С. 53–61. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33(2).53-61)
19. Chyzh M.O., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S., Komorovsky R.R. Modulatory Effects of Porcine Cardiac Cryoextract on Glycogenolysis in Experimental Models of Myocardial Dystrophy. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025. Vol. 13, № 3. P. 712–722. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722)
20. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Чиж М.О., Матвієнко М.С., Коморовський Р.Р. Ехокардіографічна оцінка впливу кріоекстрактів плаценти та селезінки на функціональний стан міокарда при експериментальному аутоімунному міокардиті. *Здоров'я суспільства*. 2024. Т. 14, № 2. С. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>
21. Wu Y., Hoogduijn M.J., Baan C.C., Korevaar S.S., de Kuiper R., Yan L., et al. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Have a Heterogenic Cytokine Secretion Profile. *Stem Cells International*. 2017. Vol. 2017. P. 4960831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4960831>
22. Luk F., Carreras-Planella L., Korevaar S.S., de Witte S.F.H., Borrás F.E., Betjes M.G.H., et al. Inflammatory Conditions Dictate the Effect of Mesenchymal Stem or Stromal Cells on B Cell Function. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 1042. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01042>
23. Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*. 2014. Vol. 15, № 11. P. 1009–1016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3002>
24. Phinney D.G., Pittenger M.F. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells*. 2017. Vol. 35, № 4. P. 851–858. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.2575>
25. Mishra V.K., Shih H.H., Parveen F., Lenzen D., Ito E., Chan T.F., Ke L.Y. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 1145. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051145>
26. Asumda F.Z. Age-associated changes in the ecological niche: implications for mesenchymal stem cell aging. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013. Vol. 4, № 3. P. 47. DOI: <https://doi.org/10.1186/scrt197>
27. Congrains A., Bianco J., Rosa R.G., Mancuso R.I., Saad S.T.O. 3D Scaffolds to Model the Hematopoietic Stem Cell Niche: Applications and Perspectives. *Materials (Basel)*. 2021. Vol. 14, № 3. P. 569. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14030569>
28. Giusto G., Vercelli C., Iussich S., Audisio A., Morello E., Odore R., et al. A pectin-honey hydrogel prevents postoperative intraperitoneal adhesions in a rat model. *BMC Veterinary Research*. 2017. Vol. 13, № 1. P. 55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0965-z>
29. Serafini M., Sacchetti B., Pievani A., Redaelli D., Remoli C., Biondi A., et al. Establishment of bone marrow and hematopoietic niches in vivo by reversion of chondrocyte differentiation of human bone marrow
11. Reubinoff BE, Pera MF, Vajta G, Trounson AO. Effective cryopreservation of human embryonic stem cells by the open pulled straw vitrification method. *Human Reproduction*. 2001;16(10):2187–94. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/16.10.2187>
12. François M, Copland IB, Yuan S, Romieu-Mourez R, Waller EK, Galipeau J. Cryopreserved mesenchymal stromal cells display impaired immunosuppressive properties as a result of heat-shock response and impaired interferon- γ licensing. *Cytotherapy*. 2012;14(2):147–52. DOI: <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.623691>
13. Moll G, Alm JJ, Davies LC, von Bahr L, Heldring N, Stenbeck-Funke L, et al. Do cryopreserved mesenchymal stromal cells display impaired immunomodulatory and therapeutic properties? *Stem Cells*. 2014;32(9):2430–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.1729>
14. Linkova DD, Rubtsova YP, Egorikhina MN. Cryostorage of Mesenchymal Stem Cells and Biomedical Cell-Based Products. *Cells*. 2022;11(17):2691. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11172691>
15. Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO, Komorovsky RR, Babayeva HH, Matvieienko MS. Cardiospecificity of cryobiotechnological agents in the treatment of cardiovascular diseases (Monograph). *Vinnitsia: Tvory*. 2025;384. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
16. Hladkykh FV, Chyzh MO, Koshurba IV, Belochkina IV, Komorovsky RR, Marchenko MM, Koshurba YuV. Anthracycline-induced cardiac injuries and the effect of placenta cryoextract on the myocardium in doxorubicin cardiomyopathy. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023;31(2):190–205. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
17. Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Kozlova TV. Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;2(53):178–93. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
18. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Komorovsky RR. Metabolic Changes in the Myocardium during Adrenaline-Induced Injury and the Effect of Heart Cryoextract on Lactate-Pyruvate Metabolism. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2025;33(2):53–61. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcv.2025.33(2).53-61)
19. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Komorovsky RR. Modulatory Effects of Porcine Cardiac Cryoextract on Glycogenolysis in Experimental Models of Myocardial Dystrophy. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(3):712–22. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722)
20. Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO, Matvieienko MS, Komorovsky RR. Echocardiographic assessment of the effect of placenta and spleen cryoextracts on myocardial function in experimental autoimmune myocarditis. *Health of Society*. 2024;14(2):16–24. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>
21. Wu Y, Hoogduijn MJ, Baan CC, Korevaar SS, de Kuiper R, Yan L, et al. Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Have a Heterogenic Cytokine Secretion Profile. *Stem Cells International*. 2017;2017:4960831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/4960831>
22. Luk F, Carreras-Planella L, Korevaar SS, de Witte SFH, Borrás FE, Betjes MGH, et al. Inflammatory Conditions Dictate the Effect of Mesenchymal Stem or Stromal Cells on B Cell Function. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:1042 DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01042>
23. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1009–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.3002>
24. Phinney DG, Pittenger MF. Concise Review: MSC-Derived Exosomes for Cell-Free Therapy. *Stem Cells*. 2017;35(4):851–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/stem.2575>
25. Mishra VK, Shih HH, Parveen F, Lenzen D, Ito E, Chan TF, Ke LY. Identifying the Therapeutic Significance of Mesenchymal Stem Cells. *Cells*. 2020;9(5):1145. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9051145>
26. Asumda FZ. Age-associated changes in the ecological niche: implications for mesenchymal stem cell aging. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013;4(3):47. DOI: <https://doi.org/10.1186/scrt197>
27. Congrains A, Bianco J, Rosa RG, Mancuso RI, Saad STO. 3D Scaffolds to Model the Hematopoietic Stem Cell Niche: Applications and Perspectives. *Materials (Basel)*. 2021;14(3):569. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma14030569>
28. Giusto G, Vercelli C, Iussich S, Audisio A, Morello E, Odore R, et al. A pectin-honey hydrogel prevents postoperative intraperitoneal adhesions in a rat model. *BMC Veterinary Research*. 2017;13(1):55. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0965-z>
29. Serafini M, Sacchetti B, Pievani A, Redaelli D, Remoli C, Biondi A, et al. Establishment of bone marrow and hematopoietic niches in vivo by reversion of chondrocyte differentiation of human bone

- stromal cells. *Stem Cell Research*. 2014; Vol. 12, № 3. 659–672. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2014.01.006>
30. Vazirzadeh M., Azarpira N., Davoodi P., Vosough M., Ghaedi K. Natural scaffolds used for liver regeneration: a narrative update. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2022; Vol. 18, № 7. P. 2262–2278. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10362-8>
31. Haque N., Kasim N.H., Rahman M.T. Optimization of pre-transplantation conditions to enhance the efficacy of mesenchymal stem cells. *International Journal of Biological Sciences*. 2015; Vol. 11, № 3. P. 324–334. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.10567>
32. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*. 2019; Vol. 4. P. 22. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
33. Le Blanc K., Davies L.C. MSCs-cells with many sides. *Cytotherapy*. 2018; Vol. 20, № 3. P. 273–278. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.01.009>
34. Schlarb D. Liposuktion. *Hautarzt*. 2018; Vol. 69, № 2. P. 165–176. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4108-z>
35. Jeong Y.H., Kim U., Lee S.G., Ryu B., Kim J., Igor A., et al. Vitrification for cryopreservation of 2D and 3D stem cells culture using high concentration of cryoprotective agents. *BMC Biotechnology*. 2020; Vol. 20, № 1. P. 45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12896-020-00636-9>
36. Hunt C.J. Technical Considerations in the Freezing, Low-Temperature Storage and Thawing of Stem Cells for Cellular Therapies. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019; Vol. 46, № 3. P. 134–150. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497289>
37. Hoang V.T., Trinh Q.M., Phuong D.T.M., Bui H.T.H., Hang L.M., Ngan N.T.H., et al. Standardized xeno- and serum-free culture platform enables large-scale expansion of high-quality mesenchymal stem/stromal cells from perinatal and adult tissue sources. *Cytotherapy*. 2021; Vol. 23, 3. P. 88–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.09.004>
38. Svalgaard J.D., Juul S., Vester-Glovinski P.V., Hastrup E.K., Ballesteros O.R., Lynggaard C.D., et al. Lipoaspirate Storage Time and Temperature: Effects on Stromal Vascular Fraction Quality and Cell Composition. *Cells Tissues Organs*. 2020; Vol. 209, № 1. P. 54–63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507825>
39. Diaz-Dussan D., Peng Y.Y., Sengupta J., Zabłudowski R., Adam M.K., Acker J.P., et al. Trehalose-Based Polyethers for Cryopreservation and Three-Dimensional Cell Scaffolds. *Biomacromolecules*. 2020; Vol. 21, № 3. P. 1264–1273. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00018>. Erratum in: *Biomacromolecules*. 2021; Vol. 22, № 7. P. 3148. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00671>
40. Sanmartin M.C., Borzone F.R., Giorello M.B., Yannarelli G., Chasseing N.A. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles as Biological Carriers for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; Vol. 10. P. 882545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.882545>
41. Brown C., McKee C., Bakshi S., Walker K., Hakman E., Halassy S., et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019; Vol. 13, № 9. P. 1738–1755. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2914>
42. Wang J., Chen Z., Sun M., Xu H., Gao Y., Liu J., Li M. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020; Vol. 64. P. 101330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101330>
43. Cai J., Wu J., Wang J., Li Y., Hu X., Luo S., Xiang D. Extracellular vesicles derived from different sources of mesenchymal stem cells: therapeutic effects and translational potential. *Cell & Bioscience*. 2020; Vol. 10. P. 69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00427-x>
44. Rostom D.M., Attia N., Khalifa H.M., Abou Nazeel M.W., El Sabaawy E.A. The Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles Versus Mesenchymal Stem Cells in Liver Damage. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020; Vol. 17, № 4. P. 537–552. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00267-3>
45. Racchetti G., Meldolesi J. Extracellular Vesicles of Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Properties Discovered with Extraordinary Success. *Biomedicines*. 2021; Vol. 9, № 6. P. 667. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060667>
46. Phelps J., Sanati-Nezhad A., Ungrin M., Duncan N.A., Sen A. Bioprocessing of Mesenchymal Stem Cells and Their Derivatives: Toward Cell-Free Therapeutics. *Stem Cells International*. 2018; Vol. 2018. P. 9415367. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9415367>
47. Witwer K.W., Van Balkom B.W.M., Bruno S., Choo A., Dominici M., Gimona M., et al. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019; Vol. 8, № 1. P. 1609206. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
48. Gratpain V., Mwema A., Labrak Y., Muccioli G.G., van Pesch V., des Rieux A. Extracellular vesicles for the treatment of central nervous system diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021; Vol. 174. P. 535–552. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.006>
- marrow stromal cells. *Stem Cell Research*. 2014; Vol. 12(3):659–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2014.01.006>
30. Vazirzadeh M., Azarpira N., Davoodi P., Vosough M., Ghaedi K. Natural scaffolds used for liver regeneration: a narrative update. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2022; Vol. 18(7):2262–78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12015-022-10362-8>
31. Haque N., Kasim N.H., Rahman M.T. Optimization of pre-transplantation conditions to enhance the efficacy of mesenchymal stem cells. *International Journal of Biological Sciences*. 2015; Vol. 11(3):324–34. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.10567>
32. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regenerative Medicine*. 2019; Vol. 4:22. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
33. Le Blanc K., Davies L.C. MSCs-cells with many sides. *Cytotherapy*. 2018; Vol. 20(3):273–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.01.009>
34. Schlarb D. Liposuktion. *Hautarzt*. 2018; Vol. 69(2):165–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4108-z>
35. Jeong Y.H., Kim U., Lee S.G., Ryu B., Kim J., Igor A., et al. Vitrification for cryopreservation of 2D and 3D stem cells culture using high concentration of cryoprotective agents. *BMC Biotechnology*. 2020; Vol. 20(1):45. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12896-020-00636-9>
36. Hunt C.J. Technical Considerations in the Freezing, Low-Temperature Storage and Thawing of Stem Cells for Cellular Therapies. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2019; Vol. 46(3):134–50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000497289>
37. Hoang V.T., Trinh Q.M., Phuong D.T.M., Bui H.T.H., Hang L.M., Ngan N.T.H., et al. Standardized xeno- and serum-free culture platform enables large-scale expansion of high-quality mesenchymal stem/stromal cells from perinatal and adult tissue sources. *Cytotherapy*. 2021; Vol. 23(1):88–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.09.004>
38. Svalgaard J.D., Juul S., Vester-Glovinski P.V., Hastrup E.K., Ballesteros O.R., Lynggaard C.D., et al. Lipoaspirate Storage Time and Temperature: Effects on Stromal Vascular Fraction Quality and Cell Composition. *Cells Tissues Organs*. 2020; Vol. 209(1):54–63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000507825>
39. Diaz-Dussan D., Peng Y.Y., Sengupta J., Zabłudowski R., Adam M.K., Acker J.P., et al. Trehalose-Based Polyethers for Cryopreservation and Three-Dimensional Cell Scaffolds. *Biomacromolecules*. 2020; Vol. 21(3):1264–1273. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00018>. Erratum in: *Biomacromolecules*. 2021; Vol. 22(7):3148. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.1c00671>
40. Sanmartin M.C., Borzone F.R., Giorello M.B., Yannarelli G., Chasseing N.A. Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles as Biological Carriers for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; Vol. 10:882545. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.882545>
41. Brown C., McKee C., Bakshi S., Walker K., Hakman E., Halassy S., et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019; Vol. 13(9):1738–55. DOI: <https://doi.org/10.1002/term.2914>
42. Wang J., Chen Z., Sun M., Xu H., Gao Y., Liu J., Li M. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020; Vol. 64:101330. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101330>
43. Cai J., Wu J., Wang J., Li Y., Hu X., Luo S., Xiang D. Extracellular vesicles derived from different sources of mesenchymal stem cells: therapeutic effects and translational potential. *Cell & Bioscience*. 2020; Vol. 10:69. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00427-x>
44. Rostom D.M., Attia N., Khalifa H.M., Abou Nazeel M.W., El Sabaawy E.A. The Therapeutic Potential of Extracellular Vesicles Versus Mesenchymal Stem Cells in Liver Damage. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2020; Vol. 17(4):537–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13770-020-00267-3>
45. Racchetti G., Meldolesi J. Extracellular Vesicles of Mesenchymal Stem Cells: Therapeutic Properties Discovered with Extraordinary Success. *Biomedicines*. 2021; Vol. 9(6):667. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9060667>
46. Phelps J., Sanati-Nezhad A., Ungrin M., Duncan N.A., Sen A. Bioprocessing of Mesenchymal Stem Cells and Their Derivatives: Toward Cell-Free Therapeutics. *Stem Cells International*. 2018 Sep 12; Vol. 2018:9415367. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/9415367>
47. Witwer K.W., Van Balkom B.W.M., Bruno S., Choo A., Dominici M., Gimona M., et al. Defining mesenchymal stromal cell (MSC)-derived small extracellular vesicles for therapeutic applications. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019; Vol. 8(1):1609206. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1609206>
48. Gratpain V., Mwema A., Labrak Y., Muccioli G.G., van Pesch V., des Rieux A. Extracellular vesicles for the treatment of central nervous system diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2021; Vol. 174:535–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.05.006>

49. Burnouf T., Agrahari V., Agrahari V. Extracellular Vesicles As Nanomedicine: Hopes And Hurdles In Clinical Translation. *International Journal of Nanomedicine*. 2019. Vol. 14. P. 8847–8859. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s225453>
50. Soekmadji C., Li B., Huang Y., Wang H., An T., Liu C., et al. The future of Extracellular Vesicles as Theranostics – an ISEV meeting report. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 1809766. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1809766>
51. Battistelli M., Falcieri E. Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Inter cellular Communication. *Biology (Basel)*. 2020. Vol. 9, № 1. P. 21. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology9010021>
52. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018. Vol 19, № 4. P. 213–228. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
53. Logozzi M., Spugnini E., Mizzoni D., Di Raimo R., Fais S. Extracellular acidity and increased exosome release as key phenotypes of malignant tumors. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019. Vol. 38, № 1–2. P. 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09783-8>
54. Boillard E. Extracellular vesicles and their content in bioactive lipid mediators: more than a sack of microRNA. *Journal of Lipid Research*. 2018. Vol. 59, № 11. P. 2037–2046. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.r084640>
55. Agrahari V., Agrahari V., Burnouf P.A., Chew C.H., Burnouf T. Extracellular Microvesicles as New Industrial Therapeutic Frontiers. *Trends in Biotechnology*. 2019. Vol. 37, № 7. P. 707–729. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.11.012>
56. Bodega G., Alique M., Puebla L., Carracedo J., Ramirez R.M. Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019. Vol. 8, № 1. P. 1626654. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1626654>
57. Zi-Tong L., Yuan-Xiu C., Han B., Qing-Ping Y., Ying-Xini Q., Hai-Peng L., et al. Platelet-derived microvesicles deliver miR-30e and promote VSMC apoptosis after balloon injury. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2022. Vol. 13. P. 100103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2021.100103>
58. Jiang L., Paone S., Caruso S., Atkin-Smith G.K., Phan T.K., Hulett M.D., Poon I.K.H. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 14444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14305-z>
59. Kang M., Jordan V., Blenkiron C., Chamley L.W. Biodistribution of extracellular vesicles following administration into animals: A systematic review. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2021. Vol. 10, № 8. P. e12085. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12085>
60. 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>
61. Гладких Ф.В. Безклітинні біологічні засоби: фокус на кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин. *Одеський медичний журнал*. 2023. Т. 185, № 4. P. 75–82. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>
62. Матвієнко 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>
63. Dang X.T.T., Kavishka J.M., Zhang D.X., Pirisinu M., Le M.T.N. Extracellular Vesicles as an Efficient and Versatile System for Drug Delivery. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 10. P. 2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102191>
64. Yin L., Liu X., Shi Y., Ocansey D.K.W., Hu Y., Li X., et al. Therapeutic Advances of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 3. P. 707. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9030707>
65. Royo F., Cossio U., Ruiz de Angulo A., Llop J., Falcon-Perez JM. Modification of the glycosylation of extracellular vesicles alters their biodistribution in mice. *Nanoscale*. 2019. Vol. 11, № 4. P. 1531–1537. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8NR03900C>
66. Belhadj Z., He B., Deng H., Song S., Zhang H., Wang X., et al. A combined «eat me/don't eat me» strategy based on extracellular vesicles for anticancer nanomedicine. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020. Vol. 9, № 9(1). P. 1806444. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1806444>
67. Wei Z., Chen Z., Zhao Y., Fan F., Xiong W., Song S., et al. Mononuclear phagocyte system blockade using extracellular vesicles modified with CD47 on membrane surface for myocardial infarction reperfusion injury treatment. *Biomaterials*. 2021. Vol. 275. P. 121000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121000>
68. Amosse J., Martinez M.C., Le Lay S. Extracellular vesicles and cardiovascular disease therapy. *Stem Cell Investigation*. 2017. Vol. 4. P. 102. DOI: <https://doi.org/10.21037/sci.2017.11.07>
49. Burnouf T., Agrahari V., Agrahari V. Extracellular Vesicles As Nanomedicine: Hopes And Hurdles In Clinical Translation. *International Journal of Nanomedicine*. 2019;14:8847–59. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s225453>
50. Soekmadji C., Li B., Huang Y., Wang H., An T., Liu C., et al. The future of Extracellular Vesicles as Theranostics – an ISEV meeting report. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020;9(1):1809766. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1809766>
51. Battistelli M., Falcieri E. Apoptotic Bodies: Particular Extracellular Vesicles Involved in Inter cellular Communication. *Biology (Basel)*. 2020;9(1):21. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology9010021>
52. van Niel G., D'Angelo G., Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2018;19(4):213–28. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.125>
53. Logozzi M., Spugnini E., Mizzoni D., Di Raimo R., Fais S. Extracellular acidity and increased exosome release as key phenotypes of malignant tumors. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019;38(1–2):93–101 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09783-8>
54. Boillard E. Extracellular vesicles and their content in bioactive lipid mediators: more than a sack of microRNA. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(11):2037–46. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.r084640>
55. Agrahari V., Agrahari V., Burnouf PA, Chew CH, Burnouf T. Extracellular Microvesicles as New Industrial Therapeutic Frontiers. *Trends in Biotechnology*. 2019;37(7):707–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.11.012>
56. Bodega G., Alique M., Puebla L., Carracedo J, Ramirez RM. Microvesicles: ROS scavengers and ROS producers. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2019;8(1):1626654. DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2019.1626654>
57. Zi-Tong L., Yuan-Xiu C., Han B, Qing-Ping Y, Ying-Xini Q, Hai-Peng L, et al. Platelet-derived microvesicles deliver miR-30e and promote VSMC apoptosis after balloon injury. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2022;13:100103. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2021.100103>
58. Jiang L, Paone S, Caruso S, Atkin-Smith GK, Phan TK, Hulett MD, Poon IKH. Determining the contents and cell origins of apoptotic bodies by flow cytometry. *Scientific Reports*. 2017;7(1):14444. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14305-z>
59. Kang M, Jordan V, Blenkiron C, Chamley LW. Biodistribution of extracellular vesicles following administration into animals: A systematic review. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2021;10(8):e12085. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12085>
60. Hladkykh F.V. Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of patients with autoimmune diseases. *Clinical and Preventive Medicine in Ukraine*. 2023;6(28):121–30. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>
61. Hladkykh F.V. Cell-free biologics: focus on mesenchymal stem cell conditioned media. *Odessa medical journal*. 2023;185(4):75–82. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>
62. Matvieienko MS, Hladkykh FV, Oleksiuk OB. Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;71(13):84–97. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
63. Dang XTT, Kavishka JM, Zhang DX, Pirisinu M, Le MTN. Extracellular Vesicles as an Efficient and Versatile System for Drug Delivery. *Cells*. 2020;9(10):2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9102191>
64. Yin L, Liu X, Shi Y, Ocansey DKW, Hu Y, Li X, Zhang C, Xu W, Qian H. Therapeutic Advances of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine. *Cells*. 2020;9(3):707. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9030707>
65. Royo F, Cossio U, Ruiz de Angulo A, Llop J, Falcon-Perez JM. Modification of the glycosylation of extracellular vesicles alters their biodistribution in mice. *Nanoscale*. 2019;11(4):1531–7. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8NR03900C>
66. Belhadj Z, He B, Deng H, Song S, Zhang H, Wang X, Dai W, Zhang Q. A combined «eat me/don't eat me» strategy based on extracellular vesicles for anticancer nanomedicine. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2020;9(1):1806444 DOI: <https://doi.org/10.1080/20013078.2020.1806444>
67. Wei Z, Chen Z, Zhao Y, Fan F, Xiong W, Song S, et al. Mononuclear phagocyte system blockade using extracellular vesicles modified with CD47 on membrane surface for myocardial infarction reperfusion injury treatment. *Biomaterials*. 2021;275:121000. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121000>
68. Amosse J, Martinez MC, Le Lay S. Extracellular vesicles and cardiovascular disease therapy. *Stem Cell Investigation*. 2017;4:102. DOI: <https://doi.org/10.21037/sci.2017.11.07>

69. Gneccchi M., He H., Liang O.D., Melo L.G., Morello F., Mu H., et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nature Medicine*. 2005. Vol. 11, № 4. P. 367–368. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0405-367>
70. Timmers L., Lim S.K., Arslan F., Armstrong J.S., Hoefer I.E., Doevendans P.A., et al. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. *Stem Cell Research*. 2007. Vol. 1, № 2. P. 129–137. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2008.02.002>
71. Timmers L., Lim S.K., Hoefer I.E., Arslan F., Lai R.C., van Oorschot A.A., et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction. *Stem Cell Research*. 2011. Vol. 6, № 3. P. 206–214. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.01.001>
72. Bian S., Zhang L., Duan L., Wang X., Min Y., Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *Journal of Molecular Medicine*. 2014. Vol. 92, № 4. P. 387–397. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1110-5>
73. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B., Akeroyd L., Choo A., Aguero E.N., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research*. 2013. Vol. 10, № 3. P. 301–312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
74. Barile L., Gherghiceanu M., Popescu L.M., Moccetti T., Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiomyocytes. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012. Vol. 2012. P. 354605. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/354605>
75. Ibrahim A.G., Cheng K., Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Research*. 2014. Vol. 2, № 5. P. 606–619. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.04.006>
76. Chen L., Wang Y., Pan Y., Zhang L., Shen C., Qin G., et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. Vol. 431, № 3. P. 566–571. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.015>
77. Gallet R., Dawkins J., Valle J., Simsoló E., de Couto G., Middleton R., et al. Exosomes secreted by cardiomyocyte-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodeling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2017. Vol. 38, № 3. P. 201–211. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw240>
78. Kervadec A., Bellamy V., El Harane N., Arakélian L., Vanneaux V., Cacciapuoti I., et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016. Vol. 35, № 6. P. 795–807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.013>
69. Gneccchi M., He H., Liang OD, Melo LG, Morello F, Mu H, et al. Paracrine action accounts for marked protection of ischemic heart by Akt-modified mesenchymal stem cells. *Nature Medicine*. 2005;11(4):367–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm0405-367>
70. Timmers L, Lim SK, Arslan F, Armstrong JS, Hoefer IE, Doevendans PA, et al. Reduction of myocardial infarct size by human mesenchymal stem cell conditioned medium. *Stem Cell Research*. 2007;1(2):129–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2008.02.002>
71. Timmers L, Lim SK, Hoefer IE, Arslan F, Lai RC, van Oorschot AA, et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction. *Stem Cell Research*. 2011;6(3):206–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.01.001>
72. Bian S, Zhang L, Duan L, Wang X, Min Y, Yu H. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. *Journal of Molecular Medicine*. 2014;92(4):387–97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1110-5>
73. Arslan F, Lai RC, Smeets MB, Akeroyd L, Choo A, Aguero EN, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Research*. 2013;10(3):301–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.01.002>
74. Barile L, Gherghiceanu M, Popescu LM, Moccetti T, Vassalli G. Ultrastructural evidence of exosome secretion by progenitor cells in adult mouse myocardium and adult human cardiomyocytes. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012;2012:354605. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/354605>
75. Ibrahim AG, Cheng K, Marbán E. Exosomes as critical agents of cardiac regeneration triggered by cell therapy. *Stem Cell Research*. 2014;2(5):606–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.04.006>
76. Chen L, Wang Y, Pan Y, Zhang L, Shen C, Qin G, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;431(3):566–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.01.015>
77. Gallet R, Dawkins J, Valle J, Simsoló E, de Couto G, Middleton R, et al. Exosomes secreted by cardiomyocyte-derived cells reduce scarring, attenuate adverse remodeling, and improve function in acute and chronic porcine myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2017;38(3):201–11. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw240>
78. Kervadec A, Bellamy V, El Harane N, Arakélian L, Vanneaux V, Cacciapuoti I, et al. Cardiovascular progenitor-derived extracellular vesicles recapitulate the beneficial effects of their parent cells in the treatment of chronic heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(6):795–807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.01.013>

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 [Clinical Key Elsevier; Cochrane Library; eBook Business Collection (EBSCO); Google Scholar] із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частині 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

Перспективи подальших досліджень полягають в оптимізації контрольованого криогенного ушкодження мембран для підвищення виходу стабільних ендогенних регуляторних молекул. Важливим є порівняння різних методів лізису та стандартизація складу отриманих криоекстрактів для відтвореного впливу на репарацію тканин. Також перспективним є розроблення технологій фракціонування екстрактів і вивчення їхніх механізмів дії у кардіопротекції.

Limitations of the study

The authors of the manuscript acknowledge that the limitations of this review are due to both the previously outlined scope of the subject, time periods and types of studies, and the availability of sources. The search strategy covered [Clinical Key Elsevier; Cochrane Library; eBook Business Collection (EBSCO); Google Scholar] with specified indexing dates. The included studies varied in design and methodological quality; some studies had an increased risk of bias, and inter-study variability in indicators remained substantial, which reduces the internal validity of the aggregate estimates and limits the generalizability of the conclusions to other populations and clinical contexts. Independent double selection and data extraction, expanded combinations of keywords and logical operators were used to reduce these effects.

Prospects for further research

Prospects for further research lie in optimizing controlled cryogenic membrane damage to increase the yield of stable endogenous regulatory molecules. It is important to compare different lysis methods and standardize the composition of the resulting cryoextracts for a reproducible effect on tissue repair. It is also promising to develop technologies for fractionation of extracts and study their mechanisms of action in cardioprotection.

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.

Conflict of interest

All authors have submitted to the editorial office a completed ICMJE (*International Committee of Medical Journal Editors*) Uniform Conflict of Interest Disclosure Form. The authors of the manuscript consciously declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the submitted materials or that 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 та 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*).

Ethics statement

The authors of the manuscript consciously certify 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, the results of primary clinical and 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 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

Автори рукопису свідомо засвідчують, що первинна медична документація (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.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that primary medical documentation (results of laboratory and instrumental studies of specific patients) and statistical databases were not used in the work. All statements and generalizations are supported by references to primary sources available in the open access or through scientific library resources. Additional materials related to the process of source selection or detailing the analysis methodology can be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Роботу виконано в рамках відомчої науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації: 0121U113328, шифр теми: НАН України 2.2.6.147, термін виконання: 2022–2026 рр., керівник – виконуючий обов'язки завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

Funding information

Funding from the State Budget of Ukraine. The work was carried out within the framework of the departmental research work of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NAS of Ukraine «Features of the course of destructive-inflammatory and reparative processes under the influence of low temperatures and cryoextracts of mammalian organs», state registration number: 0121U113328, topic code: NAS of Ukraine 2.2.6.147, implementation period: 2022–2026, supervisor – Acting Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Козлова Тетяна Владиславівна – кандидат медичних наук, 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;

e-mail: kozlova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 910-52-66

Внесок автора: редагування тексту, переклад.

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України; вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, Україна, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net

моб.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: збір даних, редагування тексту, остаточне затвердження статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні результатів роботи, редагування тексту статті.

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант 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; 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

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея роботи, формулювання мети, підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків.

Кощурба Ілля Васильович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: koshurba@gmail.com

моб.: +38 (095) 417-80-06

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні результатів роботи, редагування тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kozlova Tetiana Vladislavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative of the Medicine Faculty 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: kozlova@karazin.ua

tel.: +38 (050) 910-52-66

Author's contribution: text editing, translation

Chyzh Mykola Oleksiiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavska Str., Kharkiv, Ukraine, 61016;

e-mail: n.chizh@ukr.net

tel.: +38 (097) 361-68-61

Author's contribution: data collection, final approval of the article.

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean 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;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

tel.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of work results, editing of the text of the article.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 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: idea of the study, formulation of the objective, selection of literature sources, writing of the article text, formulation of conclusions.

Koshurba Illia Vasylovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: koshurba@gmail.com

tel.: +38 (095) 417-80-06

Author's contribution: selection of literary sources, participation in the discussion of work results, editing of the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
27.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

ПОКАЖЧИК АВТОРІВ XXXIII ТОМУ
ВІСНИК ХАРКІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА

- Акімов О.Є. 5, 792
Аль-Травнех О.В. 2, 269
Антоненко П.Б. 4, 539
Бабаєва О.І. 3, 365
Бабенко Н.М. 3, 365
Барабаш Н.Є. 1, 157
Бачинський Р.О. 2, 194
Белозьоров І.В. 2, 246
Беспалова О.Я. 3, 469
Бессонова І.М. 1, 81; 5, 748
Белкіна І.О. 1, 19
Белоусова О.Ю. 4, 498
Бичков С.О. 3, 310
Білий О.М. 1, 114; 3, 396; 5, 690
Білошицька О.К. 3, 469
Біляков А.М. 1, 8
Богмат Л.Ф. 1, 81; 5, 748
Бондаренко А.К. 6, 1042
Бондаренко В.О. 1, 19
Бондаренко М.А. 2, 194
Бондаренко Л.Б. 3, 469
Бондарчук А.Г. 6, 1101
Боровик К.М. 3, 353,
Бреславець Н.М. 2, 211
Бурлака В.В. 1, 81
Буров А.М. 2, 168
Васильєв Д.В. 1, 136
Васильєва О.Г. 2, 256
Введенський Б.П. 1, 81; 3, 341
Введенський Д.Б. 1, 93; 3, 341
Векшин В.О. 2, 194
Венгрович О.З. 6, 964
Веснін А.В. 1, 103
Веснін В.В. 1, 81
Вишницька І.А. 2, 194
Волобуєва О.В. 2, 246, 280
Гафт К.Л. 3, 322
Гладких Ф.В. 1, 136; 2, 178; 4, 550;
4, 652; 5, 896; 6, 1023; 6, 1121
Гогія М.О. 2, 235; 3, 407
Голка Г.Г. 1, 81; 3, 341
Голобородько М.М. 5, 807
Головко Т.О. 1, 81; 5, 748
Голюк К.О. 2, 256
Гончарук В.Б. 5, 857
Гордієнко Г.Р. 5, 781
Горчакова Н.О. 3, 469
Горшунська М.Ю. 1, 157
Грамотюк С.М. 5, 807
Гребіник Л.В. 5, 690
Гресько І.В. 1, 81; 3, 341
Грищенко О.В. 5, 877
Губанов А.Д. 1, 124
Димчина Ю.А. 1, 124
Диннік В.О. 5, 825
Диннік О.О. 5, 825
Діхтяренко В.О. 5, 766
Дуб А.С. 4, 618; 5, 857
Зайцев В.О. 6, 977
Зборовська А.І. 5, 792
Зімницька Т.В. 4, 498
Златкіна В.В. 1, 157
Зубченко С.О. 1, 48
Іванова Ю.В. 5, 807
Івахно І.В. 1, 114; 3, 396
Ігнатова Т.Б. 4, 523
Іманова Н.І. 2, 269
Кадикова О.І. 3, 353
Казарян Л.В. 4, 498
Каніщева О.В. 5, 896
Карпушенко Ю.В. 2, 280
Квашніна Л.В. 4, 523
Кирилюк А.О. 4, 539
Кіпоть А.О. 5, 840
Клименко С.В. 3, 419
Клімова О.М. 5, 719
Клочков В.К. 2, 194
Кляцька Л.І. 6, 1084
Коваленко М.М. 5, 877
Ковальов 6, 940
Ковальчук Д.О. 2, 211
Козлова Т.В. 2, 178; 6, 1104; 6, 1121
Колесник Т.В. 5, 840
Колесніченко В.А. 1, 81; 3, 341
Коморовський Р.Р. 2, 178
Кондратюк М.В. 6, 977
Коноплицький В.С. 1, 124; 3, 419; 4,
618; 5, 857; 6, 1004
Коренева Є.М. 1, 19
Коробко О.А. 3, 419
Коробко Ю.Є. 1, 124; 3, 419; 4, 618;
5, 857; 6, 1004
Коцар О.В. 6, 940
Кочнева О. В. 6, 940
Кошурба І.В. 5, 896; 6, 1121
Кравчун П.Г. 3, 353,
Крутенко Н.В. 4, 498
Крючко С.О. 4, 599
Кряжев О.В. 6, 1084
Кудревич О.М. 2, 235
Кумечко М.В. 3, 365
Курсов С.В. 2, 235; 3, 407
Лавінська О.В. 5, 719
Лебединська М.М. 1, 157
Літвінова О.Б. 3, 365
Лойко Є.Є. 1, 124; 5, 857
Лядов Д.А. 3, 438
Лядова Т.І. 1, 48; 1, 136; 2, 178; 4,
550; 5, 896; 6, 1121
Лямцева О.В. 6, 1084
Ляшенко В.П. 6, 977
Ляшок А.Л. 3, 407; 5, 896
М'ясоєдов В.В. 2, 194
Мазур В.І. 6, 1084
Малярова Л.В. 5, 735
Манько Ю.А. 2, 256
Мараховський І.О. 1, 19
Марков О.В. 2, 235; 3, 407
Мартиненко О.В. 3, 385
Мартинів О.О. 3, 310
Марченко І.А. 2, 168
Матвєєнко М.С. 1, 136; 2, 178; 4,
550; 4, 652; 5, 896; 6, 1023
Меркулова Т.В. 2, 221
Микитенко А.О. 5, 792
Мирошніченко М.С. 2, 168
Михайличенко Б.В. 1, 8
Михальчук Т.І. 1, 124
Михальчук Т.І. 4, 618
Мізюк Т.М. 6, 964
Мітряєва Н.А. 5, 690
Мішин Ю.М. 2, 168
Мішина М.М. 2, 168
Міщук В.В. 6, 964
Міщук В.Г. 6, 964
Москаленко Р.А. 5, 675; 6, 1042
Москаленко Ю.В. 1, 59; 4, 510;
5, 675
Мостепанюк Л.О. 6, 1101
Муратов Г.Р. 2, 280
Наконечна О.А. 2, 194
Наконечний Є.В. 3, 322
Нгуєн Ван Куанг 2, 291
Нгуєн Тхань Бінх 2, 291
Нгуєн Тхуї Лінх 2, 291
Недельська С.М. 6, 1084
Непорада К.С. 5, 792
Нестеренко В.Г. 2, 221
Ніконов А.Ю. 2, 211
Ніконова В.В. 5, 748
Ноукеу Діомеде Нджінкуї 4, 642
Овдій М.О. 6, 977
Оклей Д.В. 5, 807
Олійник А.О. 3, 341
Олійник В.С. 2, 269
Омельченко І. В. 6, 953
Отченаш Н.М. 5, 735
Ошлянська О.А. 4, 523
Павленко Б.Л. 3, 419
Павлов С.Б. 3, 365
Павлюкович Н.Д. 6, 1056
Павлюкович О.В. 6, 1056
Панов С.І. 1, 48
Пасічник О.В. 1, 124; 4, 618
Пащенко К.Ю. 2, 280
Пересипкіна Т.В. 2, 221
Петюнін П.О. 4, 584
Пилипенко С.О. 5, 690
Плетенецька А.О. 1, 8; 6, 1101
Погорілий В.В. 1, 124
Подорожна З.Б. 5, 918
Полковнікова К.В. 6, 1004
Помогайбо К.Г. 2, 221
Пономаренко В.О. 5, 792
Попов М.М. 2, 280; 3, 385
Попова А.М. 2, 246
Проценко О.С. 1, 19

Радченко А.В. 6, 977	Сушков С.В. 5, 719	Чан Ван Хай 2, 291
Ремньова Н.О. 1, 19; 3, 322	Сьомака Р.А. 4, 567	Чан Фионг Тхао 2, 291
Рожковський Я.В. 4, 539	Тантчу Чумі Жак Кабрал 3, 377; 4, 642	Чиж М.О. 2, 178; 4, 550; 4, 652; 5, 896; 6, 1121
Романюк А.М. 4, 599		
Руденко Г.М. 3, 419	Таршина К.І. 1, 48	Чумак Л.І. 1, 19
Руденко Є.О. 1, 8	Тихолаз О.В. 1, 124	Шаламай У.П. 6, 964
Савво О.М. 2, 280	Тихонова Т.М. 2, 269	Шарікадзе О.В. 1, 48
Савельєва Н.М. 2, 211	Ткаченко Н.О. 1, 19	Шевченко Є.В. 4, 550
Самохін І.В. 6, 1084	Товажнянська О.Л. 1, 103	Шевченко І.І. 4, 523
Самусенко Д.С. 3, 385	Торяник І.І. 3, 365	Шевченко Н.С. 1, 81; 4, 498; 5, 748
Саргсян К. 5, 807	Фадєєв О.Г. 3, 341	Шемонаєва К.Ф. 4, 539
Сасюк А.І. 1, 124; 4, 618; 5, 857	Федосєєва О.С. 6, 1084	Шерстюк С.О. 1, 48
Сидоренко Р.В. 1, 48	Фоміна Л.В. 6, 1004	Шило Н.Г. 6, 994
Сікора В.З. 5, 781	Фролова Т.В. 2, 280	Шломі К. 1, 69
Слободянюк О.В. 5, 690	Фуніков А.В. 3, 419	Шоп І.В. 1, 157; 2, 269
Смаглюк О.В. 6, 1101	Хаббард Е. 5, 807	Щербина М.О. 5, 766
Сміян О.І. 2, 256; 4, 599	Хасхачих Д.А., 1 33; 5, 705	Якобенчук В.А. 5, 792
Смоленко Н.П. 1, 19	Хоанг Ван Куїн 2, 291	Яковлева Л.М. 4, 584; 6, 953
Соловійова А.Г. 2, 280	Целуйко В.Й. 6, 994	Яковцова І.І. 1, 114; 3, 396
Стрельченко А.М. 6, 1101	Циганков О.В. 4, 652	Ярцева Д.О. 6, 1084
Стречень С.Б. 4, 539	Цівенко О.І. 4, 567	
Студент В.О. 6, 1023	Цілюрик В.В. 3, 322	

**CONTENTS OF THE AUTHORS OF THE XXXIII VOLUME THE
JOURNAL OF V.N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

- Akimov O.Ye. 5, 792
Al-Trawneh O.V. 2, 269
Antonenko P.B. 4, 539
Babaieva O.I. 3, 365
Babenko N.M. 3, 365
Barabash N.Ye. 1, 157
Bachynskiy R.O. 2, 194
Belozorov I.V. 2, 246
Bespalova O.Ya. 3, 469
Bessonova I.M. 1, 81; 5, 748
Bielkina I.O. 1, 19
Bielousova O.Yu. 4, 498
Bychkov S.O. 3, 310
Bilyi O.M. 1, 114; 3, 396; 5, 690
Biloshitska O.K. 3, 469
Biliakov A.M. 1, 8
Bohmat L.F. 1, 81; 5, 748
Bondarenko M.A. 2, 194
Bondarenko A.K. 6, 1042
Bondarenko V.O. 1, 19
Bondarenko L.B. 3, 469
Bondarchuk A.H. 6, 1101
Borovyk K.M. 3, 353
Breslavets N.M. 2, 211
Burlaka V.V. 1, 93
Burov A.M. 2, 168
Chumak L.I. 1, 19
Chyzh M.O. 2, 178; 4, 550; 4, 652; 5, 896; 6, 1121
Dikhtiarenko V.O. 5, 766
Dub A.S. 4, 618; 5, 857
Dymchyna Yu.A. 1, 124
Dynnik O.O. 5, 825
Dynnik V.O. 5, 825
Fadieiev O.H. 3, 341
Fedosieieva O.S. 6, 1084
Fomina L.V. 6, 1004
Frolova T.V. 2, 280
Funikov A.V. 3, 419
Gaft K.L. 3, 322
Gogiya M.O. 2, 235; 3, 407
Gorchakova N.O. 3, 469
Gorshunska M.Yu. 1, 157
Gramatiuk S.M. 5, 807
Grebinyk L.V. 5, 690
Hladkykh F.V. 1, 136; 2, 178; 4, 550; 4, 652; 5, 896; 6, 1023; 6, 1121
Hoang Van Quynh 2, 291
Holiuk K.O. 2, 256
Holka H.H. 1, 93; 3, 341
Holoborodko M.M. 5, 807
Holovko T.O. 1, 81; 5, 748
Honcharuk V.B. 5, 857
Hordiienko H.R. 5, 781
Hresko I.V. 1, 93; 3, 341
Hryshchenko O.V. 5, 877
Hubanov A.D. 1, 124
Hubbard E. 5, 807
Ignatova T.B. 4, 523
Imanova N.I. 2, 269
Ivakhno I.V. 1, 114; 3, 396
Ivanova Yu.V. 5, 807
Kadykova O.I. 3, 353
Kanishcheva O.V. 5, 896
Karpushenko Yu.V. 2, 280
Kazarian L.V. 4, 498
Khaskhachykh D.A. 1, 33; 5, 705
Kipot A.O. 5, 840
Kiriluk A.O. 4, 539
Kliatska L.I. 6, 1084
Klimova O.M. 5, 719
Klochkov V.K. 2, 194
Klymenko S.V. 3, 419
Kochnieva O.V. 6, 940
Kolesnichenko V.A. 1, 93; 3, 341
Kolesnyk T.V. 5, 840
Komorovsky R.R. 2, 178
Kondratiuk M.V. 6, 977
Konopliyskyi V.S. 1, 124; 3, 419; 4, 618; 5, 857; 6, 1004
Koreniewa Y.M. 1, 19
Korobko O.A. 3, 419
Korobko Yu.Ye. 1, 124; 3, 419; 4, 618; 5, 857; 6, 1004
Koshurba I.V. 5, 896; 6, 1121
Kotsar O.V. 6, 940
Kovalchuk D.O. 2, 211
Kovalenko M.M. 5, 877
Kovalov M.M. 6, 940
Kozlova T.V. 2, 178; 6, 1121
Kravchun P.H. 3, 353
Kriazhev O.V. 66, 1084
Kriuchko S.O. 4, 599
Krutenko N.V. 4, 498
Kudrevych O.M. 2, 235
Kumechko M.V. 3, 365
Kurov S. V. 3, 407; 2, 235
Kvashnina L.V. 4, 523
Lavinska O.V. 5, 719
Lebedynska M.M. 1, 157
Liadov D.A. 3, 438
Liadova T.I. 1, 69; 1, 136; 2, 178; 4, 550; 5, 896; 6, 1023; 6, 1121
Liamtseva O.V. 6, 1084
Liashenko V.P. 6, 977
Liashok A.L. 5, 896
Litvinova O.B. 3, 365
Loiko Ye.Ye. 1, 124; 5, 857
Liashok A.L. 3, 407
Maliarova L.V. 5, 735
Manko Yu.A. 2, 256
Marakhovskiy I.O. 1, 19
Marchenko I.A. 2, 168
Markov O.V. 2, 235; 3, 407
Martynenko O.V. 3, 385
Martyniv O.O. 3, 310
Matvieienko M.S. 1, 136; 2, 178; 4, 550; 4, 652; 5, 896; 6, 1023
Mazur V.I. 6, 0184
Merkulova T.V. 2, 221
Miasoiedov V.V. 2, 194
Mikhailychenko B.V. 1, 8
Mishchuk V.H. 6, 964
Mishchuk V.V. 6, 964
Mishyna M.M. 2, 168
MishynYu.M. 2, 168
Mitriaieva N.A. 5, 690
Miziuk T.M. 6, 964
Moskalenko R.A. 5, 675; 6, 1042
Moskalenko Yu.V. 1, 59; 4, 510; 5, 675
Mostepaniuk L.O. 6, 1101
Muratov G.R. 2, 280
Mykhalchuk T.I. 1, 124; 4, 618
Mykytenko A.O. 5, 792
Myroshnychenko M.S. 2, 168
Nakonechna O.A. 2, 194
Nakonechnyi Ye.V. 3, 322
Nedelska S.M. 6, 1084
Neporada K.S. 5, 792
Nesterenko V.G. 2, 221
Nguyen Thanh Binh 2, 291
Nguyen Thuy Linh 2, 291
Nguyen Van Quang 2, 291
Nikonov A.Yu. 2, 211
Nikonova V.V. 5, 748
Noukeu Diomede Njinkui 4, 642
Oklei D.V. 5, 807
Oliinyk A.O. 3, 341
Oliinyk V.S. 2, 269
Omelchenko I.V. 6, 953
Oshlianska O.A. 4, 523
Otchenash N.M. 5, 735
Ovdii M.O. 6, 977
Panov S.I. 1, 69
Pashchenko K.Yu. 2, 280
Pasichnyk O.V. 1, 124; 4, 618
Pavlenko B.L. 3, 419
Pavliukovych N.D. 6, 1056
Pavliukovych O.V. 6, 1056
Pavlov S.B. 3, 365
Peresyphkina T.V. 2, 221
Petiunin P.O. 4, 584
Pletenetska A.O. 1, 8; 6, 1101
Podorozhna Z.B. 5, 918
Pohoriliy V.V. 1, 124
Polkovnikova K.V. 6, 1004
Pomohaibo K.G. 2, 221
Ponomarenko V.O. 5, 792
Popov M.M. 2, 280; 3, 385
Popova A.M. 2, 246
Protsenko O.S. 1, 19
Pylypenko S.O. 5, 690
Radchenko A.V. 6, 977
Remnyova N.O. 1, 19; 3, 322
Romaniuk A.M. 4, 599
Rozhkovskiy Ya.V. 4, 539

Rudenko H.M. 3, 419	Smahliuk O.V. 6, 1101	Tsyhankov O.V. 4, 652
Rudenko Ye.O. 1, 8	Smiyan O.I. 2, 256; 4, 599	Tykhola O.V. 1, 124
Samokhin I.V. 6, 1084	Smolienko N.P. 1, 19	Tykhonova T.M. 2, 269
Samusenko D.S. 3, 385	Soloviova A.G. 2, 280	Vasylyev D.V. 1, 136
Sargsyan K. 5, 807	Somaka R.A. 4, 567	Vasylyeva O.H. 2, 256
Sasiuk A.I. 1, 124; 4, 618; 5, 857	Strechen S.B. 4, 539	Vekshyn V.O. 2, 194
Savaliyeva N.M. 2, 211	Strelchenko A.M. 6, 1101	Vengrovych O.Z. 6, 964
Savvo O.M. 2, 280	Student V.O. 6, 1023	Vesnin A.V. 1, 103
Shalamai U.P. 6, 964	Sushkov S.V. 5, 719	Vesnin V.V. 1, 93
Sharikadze O.V. 1, 48	Sydorenko R.V. 1, 69	Volobuieva O.V. 2, 246; 2, 280
Shcherbina M.O. 5, 766	Tantchou Tchoumi Jacques Cabral 3, 377; 4, 642	Vvedensky B.P. 1, 93; 3, 341
Shemonayeva K.F. 4, 539	Tarshina K.I. 1, 48	Vvedensky D.B. 1, 93; 3, 341
Sherstiuk S.O. 1, 69	Tkachenko N.O. 1, 19	Vyshnytska I.A. 2, 194
Shevchenko I.I. 4, 523	Torianyk I.I. 3, 365	Yakobenchuk V.A. 5, 792
Shevchenko N.S. 1, 81; 4, 498; 5, 748	Tovazhnianska O.L. 1, 103	Yakovleva L.M. 4, 584; 6, 953
Shevchenko Ye.V. 4, 550	Tran Phuong Thao 2, 291	Yakovtsova I.I. 1, 114; 3, 396
Shlomi C. 1, 69	Tran Van Hai 2, 291	Yartseva D.O. 6, 1084
Shop I.V. 1, 157; 2, 269	Tseluyko V.Y. 6, 953; 6, 994	Zaitsev V.O. 6, 977
Shylo N.H. 6, 994	Tsiliurik V.V. 3, 322	Zborovska A.I. 5, 792
Sikora V.Z. 5, 781	Tsivenko O.I. 4, 567	Zimnytska T.V. 4, 498
Slobodianiuk O.V. 5, 690	Tsyganenko O.S. 6, 940	Zlatkina V.V. 1, 157
		Zubchenko S.O. 1, 48

РЕЦЕНЗЕНТИ

Берест В.П.
Білий О.М.
Бринза М.С.
Верхошанова О.Г.
Волобуєва О.В.
Гладких Ф.В.
Горшунська М.Ю.
Колесніченко В.А.
Коморовський Р.Р.
Лядова Т.І.
Маланчук С.Г.

Мартиненко О.В.
Матвеєнко М.С.
Міхановська Н.Г.
Міхановський О.А.
Міщенко Т.С.
Пащенко К.Ю.
Пересипкіна Т.В.
Петюніна О.В.
Потейко П.І.
Ремньова Н.О.
Савіна М.В.

Слободянюк О.В.
Сорокіна О.Ю.
Сторчак Г.В.
Тихонова Т.М.
Ткаченко Н.О.
Цівенко О.І.
Чиж М.О.
Шевченко Н.С.
Щедров А.О.

REVIEWS

Berest V.P
Bilyi O.M.
Brynza M.S.
Verhoshanova O.G.
Volobuieva O.V.
Hladkykh F.V.
Gorshunska M.Yu.
Kolesnichenko V.A.
Komorovsky R.R.
Liadova T.I.
Malanchuk S.H.

Martynenko O.V.
Matvieienko M.S.
Mikhanovska N.H.
Mikhanovsky O.A.
Mishchenko T.S.
Pashchenko K.Yu.
Peresypkina T.V.
Petyunina O.V.
Poteiko P.I.
Remnyova N.O.
Savina M.V.

Slobodianiuk O.V.
Sorokina O.Yu.
Storchak G.V.
Tykhonova T.M.
Tkachenko N.O.
Tsivenko O.I.
Chyzh M.O.
Shevchenko N.S.
Schedrov A.O.

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**ВІСНИК
ХАРКІВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА.
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

**THE JOURNAL
OF V.N. KARAZIN
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY.
SERIES MEDICINE**

**ТОМ XXXIII
6(57) | 2025**

**VOLUME XXXIII
6(57) | 2025**

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.**