



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ VIII
2(16) | 2025

ISSN 3083-5615 (Online)

УДК 577.27+616

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено
розміщення в мережі Інтернет
рішенням Вченої ради
Харківського національного
університету
імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки
України
(протокол №30 від 24.11.2025 р.)

Свідоцтво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
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:
apmm.meddep@karazin.ua

Науково-практичне видання

КАРАЗІНСЬКИЙ ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Засновник і видавець: Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 2017 року



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Входить до Переліку наукових електронних фахових
видань України (категорія «Б»), у яких можуть публікуватися
результати дисертаційних робіт в галузі знань «І – Охорона
здоров'я та соціальне забезпечення» (Додаток 8 до наказу
Міністерства освіти і науки України від 08.07.2025 р. № 986)
за спеціальностями: «І2 – Медицина», «І3 – Педіатрія»,
«І6 – Технології медичної діагностики та лікування»,
«І9 – Громадське здоров'я»



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

KARAZIN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

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

Founder and publisher: V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 2017



Listed in the scientific printed professional editions
of Ukraine (category B) which can publish these results
in «I – Healthcare and social security» field
(Annex 8 to Order No 986 of Ministry of Education and Science
of Ukraine, 08.07.2025) on the specialties: «I2 – Medicine»,
«I3 – Pediatrics», «I6 – Technologies of medical diagnosis
and treatment», «I9 – Public health»



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 VIII
2(16) | 2025

ISSN 3083-5615 (Online)

UDC 577.27+616

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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)

CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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)

DEPUTY EDITOR

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Full 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 (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 the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

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

SCIENCE EDITORS

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

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics of medical faculty of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Головко Тетяна Олексіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії, Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України», завідувачка відділення ревматології та коморбідних станів (м. Харків, Україна)

Holovko Tetiana Oleksiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pediatrics of the State Institution «Institute of Child and Adolescent Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Head of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions (Kharkiv, Ukraine)

Бабаджан Володимир Данилович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Воронкіна Ірина Анатоліївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, асистент кафедри мікробіології Університету Коменського (м. Братислава, Словаччина)

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)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор Центрального Мічиганського університету (Мічиган, Сполучені Штати Америки)

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 кафедри хірургії та хірургічної спеціалізації Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Курченко Андрій Ігорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Маркітто Нікола – доктор медичних наук, професор Університету Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

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)

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

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

Babadzhan Volodymyr Danylovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergy Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Voronkina Iryna Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Assistant Professor of the Department Microbiology, Comenius University (Bratislava, Slovak Republic)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – MD, PhD, Senior Researcher of the Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Radiology Department of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

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

Kot Yurii Hryhorovych – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biochemistry of the 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 of the Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informàtica Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Kurchenko Andrii Ihorovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of Department of Clinical Immunology and Allergology with Medical Genetics Section of the Bogomolets National Medical University. of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Marchitto Nicola – Doctor of Medical Sciences, Full Professor of the Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Martynenko Oleksandr Vitaliiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of the 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 of the Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

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

Фролов Олександр Кирилович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізіології, імунології та біохімії з курсом цивільної оборони та медицини Запорізького національного університету Міністерства освіти і науки України (м. Запоріжжя, Україна)

Frolov Oleksandr Kyrylovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Physiology, Immunology and Biochemistry with the course of Civil Defence of Zaporizhzhia National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Zaporizhzhia, Ukraine)

Чопяк Валентина Володимирівна – член-кореспондент Національної академії наук України, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України (м. Львів, Україна)

Chopyak Valentyna Volodymyrivna – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Lviv, Ukraine)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри гіпертонії та діабетології Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

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

Шерстюк Сергій Олексійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Sherstyuk Serhii Oleksiiovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Physiology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL

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

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

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)

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

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)

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

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

Poteiko Petro Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, 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)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ORIGINAL RESEARCH

- Попов М.М., Огнівенко О.В., Лядова Т.І., Волобуєва О.В.** 180
Стан цитокінової мережі у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт
Popov M.M., Ohnivenko O.V., Liadova T.I., Volobuieva O.V. 180
The state of the cytokine network in patients with chronic hypertrophic pharyngitis
- Лейчак Б.Е., Шарикадзе О.В., Зубченко С.О.** 189
Вплив ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі на перебіг atopічного дерматиту у підлітків в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій
Lieichak B.E., Sharikadze O.V., Zubchenko S.O. 189
Impact of morning hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity on the course of atopic dermatitis in adolescents under humanitarian emergency conditions
- Голуб О. І., Летяго Г. В., Віннікова Н. В., Чернуський В. Г.** 203
Зміни маркерів клітинного імунітету та апоптозу у хворих на остеоартрит на тлі базисної терапії з урахуванням стадії хвороби
Golub O. I., Letiaho H. V., Vinnikova N. V., Chernusky V.H. 203
Changes in cellular immunity and apoptosis markers in patients with osteoarthritis during basic therapy considering the stage of the disease
- Мішин Ю.М., Маланчук С.Г., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Марченко І.А., Кот Ю.Г.** 214
Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету та роль лізосомально-катіонних білків у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток у потомства за пренатального впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріального ґенезу
Mishyn Yu.M., Malanchuk S.H., Mishyna M.M., Mozgova Yu.A., Marchenko I.A., Kot Yu.H. 214
Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology
- Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С.** 228
Конусно-променева томографічна оцінка модуляції протизапальної дії німесулід у кеторолаку безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами при експериментальному ревматоїдному артриті
Student V.O., Hladkykh F.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S. 228
Cone-beam tomographic evaluation of the modulation of the anti-inflammatory effect of nimesulide and ketorolac by cell-free cryopreserved biological agents in experimental rheumatoid arthritis
- ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**
- Чиж М.О., Васильєв Д.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Кошурба І.В.** 247
Механізми формування імунної відповіді при ішемічному ушкодженні серця: від початкових молекулярних подій у пошкоджених клітинах до розвитку повноцінної запальної реакції, участі регуляторних цитокінів та структурної перебудови серцевої тканини
Chyzh M.O., Vasylyev D.V., Liadova T.I., Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Koshurba I.V. 247
Mechanisms of immune response formation in ischemic cardiac injury: from initial molecular events in damaged cells to the development of a full-scale inflammatory reaction, involvement of regulatory cytokines, and structural remodeling of cardiac tissue
- Мельник Т.В., Першин М.Ю., Тварковська А.А., Тварковська О.В.** 275
Молекулярно-генетичні та імунні аспекти atopічного дерматиту: сучасний стан проблеми
Melnyk T.V., Pershyn M.Yu., Tvarkovska A.A., Tvarkovska O.V. 275
Molecular-genetic and immune aspects of atopic dermatitis: current state of the problem
- ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ**
- Лук'яненко Т.В., Тесленко А.О.** 288
Ретроспективний аналіз клінічного випадку дерматополіміозиту з антисинтетазним синдромом та гіпотиреоїдною міопатією
Lukianenko T.V., Teslenko A.O. 288
Retrospective analysis of clinical case of dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome and hypothyroid myopathy
- Ільченко С.І., Фіалковська А.О., Маковійчук О.А., Іванусь С.Г.** 305
Унікальний клінічний випадок синдрому жорсткої шкіри у дитини в Україні
Ilchenko S.I., Fialkovska A.O., Makoviichuk O.A., Ivanus S.H. 305
A unique clinical case of stiff skin syndrome in a child in Ukraine

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-01>
УДК: 616.321-002.2-022.1-07



Стан цитокинової мережі у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт

Попов М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Огнівенко О.В., <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

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

The state of the cytokine network in patients with chronic hypertrophic pharyngitis

Popov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Ohnivenko O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Volobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

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

Ключові слова:

хронічний фарингіт, цитокіни, лізоцим, дефензини.

Для кореспонденції:

Попов Микола Миколайович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Попов М.М., Огнівенко О.В.,
Лядова Т.І., Волобуєва О.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Інфекційні захворювання вуха, горла та носа на сьогодні займають провідне місце в структурі хвороб людини. Розвиток та перебіг хронічного фарингіту щільно пов'язаний зі станом місцевого і загального імунітету, характером реагування його окремих факторів на запальний процес у слизовій оболонці глотки.

Мета роботи – визначити характер змін у цитокиновій мережі у хворих на хронічний фарингіт та вплив окремих цитокінів на характер перебігу захворювання.

Матеріали і методи. Було обстежено 40 хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт віком 30–45 років. Контрольну групу склали 20 здорових осіб того ж віку. Було вивчено рівень у сироватці крові інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-17, вміст у крові Т- і В-лімфоцитів, які експресують кластер диференціювання 25 та кластер диференціювання 62L, у ротоглотковому секреті – рівень секреторного імуноглобуліну А, мономерного імуноглобуліну А та імуноглобуліну G, лізоциму, дефензинів, а також афінність сироваткових імуноглобулінів G до мікробних антигенів.

Результати. Було встановлено, що у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт відбувається збільшення як прозапальних інтерлейкінів-1, -6, -8, фактора некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-17, так і протизапального інтерлейкіну-10 у сироватці крові. У лімфоїдному пулі спостерігається збільшення вмісту Т- і В-лімфоцитів, які експресують молекули кластерів диференціювання 25 та 62L. У ротоглотковому секреті виявляється зниження рівня секреторного імуноглобуліну А, лізоциму та дефензинів. Антитіла класу імуноглобуліну G до мікроорганізмів мають низьку афінність.

Висновки. Гіпертрофічна форма хронічного фарингіту перебігає на тлі взаємо-пригнічувальної дії цитокінів, що сприяє більш локальній та менш інтенсивній запальній реакції.

Формування гранульозних утворень при гіпертрофічній формі хронічного фарингіту відбувається завдяки підвищеній активності Т- і В-лімфоцитів, що експресують кластер диференціювання 25, підвищеній експресії на лімфоцитах молекул адгезії – кластерів диференціювання 62L – та відповідній експресії на ендотелії судин Р- та Е-селектинів.

Хронічна форма фарингіту супроводжується зниженням місцевого антимікробного імунітету.

Для цитування:

Попов М.М., Огнівенко О.В., Лядова Т.І., Волобуєва О.В. Стан цитокинової мережі у хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 180–188. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-01>

Keywords:

chronic pharyngitis, cytokines, lysozyme, defensins.

For citation:

Popov Mykola Mykolayovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Popov M.M., Ohnivenko O.V.,
Liadova T.I., Volobueva O.V., 2025

РЕЗЮМЕ

Background. Infectious diseases of the ear, nose, and throat organs currently occupy a leading place in the structure of human diseases. The development and course of chronic pharyngitis are closely related to the state of local and systemic immunity and to the nature of the response of its individual factors to the inflammatory process in the mucous membrane of the pharynx.

Purpose – to determine the nature of changes in the cytokine network in patients with chronic pharyngitis and the influence of individual cytokines on the course of the disease.

Materials and methods. A total of 40 patients aged 30–45 years with chronic hypertrophic pharyngitis were examined. The control group consisted of 20 healthy individuals of the same age. The serum levels of interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, and interleukin-17 were evaluated. The numbers of T and B lymphocytes expressing cluster of differentiation 25 and cluster of differentiation 62L in peripheral blood were assessed. In the oropharyngeal secretion, the levels of secretory immunoglobulin A, monomeric immunoglobulin A, and immunoglobulin G, as well as lysozyme, defensins, and the affinity of serum immunoglobulin G to microbial antigens, were studied.

Results. It was found that patients with chronic hypertrophic pharyngitis demonstrated an increase in both pro-inflammatory interleukins-1, -6, and -8, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-17, as well as the anti-inflammatory interleukin-10 in blood serum. In the lymphoid pool, an increased proportion of T and B lymphocytes expressing clusters of differentiation 25 and 62L was observed. In the oropharyngeal secretion, decreased levels of secretory immunoglobulin A, lysozyme, and defensins were detected. Immunoglobulin G antibodies to microbial antigens showed low affinity.

Conclusions. The hypertrophic form of chronic pharyngitis develops against the background of mutually suppressive cytokine activity, which contributes to a more localized and less intense inflammatory response.

The formation of granular structures in hypertrophic chronic pharyngitis occurs due to increased activity of T and B lymphocytes expressing cluster of differentiation 25, increased expression of adhesion molecules (cluster of differentiation 62L) on lymphocytes, and corresponding expression of P- and E-selectins on the vascular endothelium.

Chronic pharyngitis is accompanied by a decrease in local antimicrobial immunity.

For citation:

Popov MM, Ohnivenko OV, Liadova TI, Volobueva OV. The state of the cytokine network in patients with chronic hypertrophic pharyngitis. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):180–188. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-01>

ВСТУП

Інфекційні захворювання ЛОР-органів на сьогодні займають провідне місце в структурі хвороб людини. Хронічні захворювання носоглотки мають складні системні причини, які пов'язані з порушенням роботи травної, серцево-судинної та дихальної систем, порушенням обміну речовин та гіповітамінозами. Серед них окрему позицію займає хронічний фарингіт (ХФ) [1, 2]. Це захворювання, що часто зустрічається особливо в осіб, схильних до впливу несприятливих факторів (паління, вживання алкогольних напоїв, загазованість, шкідливі умови праці) [3]. Хронічне запалення слизової оболонки глотки зазвичай розвивається як наслідок гострого запалення при недостатньому лікуванні та неусунених причинах, що його викликали. Мають значення вогнища хронічної гнійної інфекції в носі, приносових пазухах, глотці, ротовій порожнині, порушення носового дихання [4, 5].

Залежно від патоморфологічних змін розрізняють катаральний, гіпертрофічний та атрофічний фарингіт.

У даній роботі ми вирішили приділити більше уваги саме гіпертрофічній формі хронічного фарингіту.

Гіпертрофічна форма хронічного фарингіту характеризується збільшенням шарів епітелію. Він десквамований, утворює вирости, кістозні розширення. Судини дрібного розміру розширені, відзначається периваскулярна клітинна інфільтрація.

INTRODUCTION

Infectious diseases of the ENT organs currently occupy a leading place in the structure of human diseases. Chronic diseases of the nasopharynx have complex systemic causes that are associated with disruption of the digestive, cardiovascular, and respiratory systems, metabolic disorders, and hypovitaminosis. Among them, a separate position is occupied by chronic pharyngitis (CP) [1, 2]. This is a common disease, especially in people who are exposed to adverse factors (smoking, drinking alcohol, air pollution, harmful working conditions) [3]. Chronic inflammation of the pharyngeal mucosa usually develops as a result of acute inflammation with insufficient treatment and untreated causes that caused it. Foci of chronic purulent infection in the nose, paranasal sinuses, pharynx, oral cavity, and nasal breathing disorders are important [4, 5].

Depending on the pathomorphological changes, catarrhal, hypertrophic and atrophic pharyngitis are distinguished.

In this work, we decided to pay more attention to the hypertrophic form of chronic pharyngitis.

The hypertrophic form of chronic pharyngitis is characterized by an increase in the rows of the epithelium. It is desquamated, forms growths, cystic dilatations. Small vessels are dilated, perivascular cellular infiltration is noted.

Розвиток та перебіг ХФ щільно пов'язаний зі станом місцевого та загального імунітету, характером реагування його окремих факторів на запальний процес у слизовій оболонці глотки [6]. Так, антитіла виступають як опсоніни, сприяючи елімінації інфекційних агентів. У розвитку імунних реакцій та запалення важливу роль відіграють цитокіни, що забезпечують взаємодію імунокомпетентних клітин та клітин різних тканин. Ці регуляторні білки здатні посилювати і пригнічувати основні функції їх акцепторів, регулювати метаболізм, впливати на експресію структурних та регуляторних генів та молекул поверхневих клітин. Цитокіновий баланс є важливим фактором формування сили та характеру імунної відповіді [7, 8].

Мета роботи – визначити характер змін у цитокіновій мережі у хворих на ХФ та вплив окремих цитокінів на характер перебігу захворювання.

The development and course of CP is closely related to the state of local and general immunity, the nature of the response of its individual factors to the inflammatory process in the pharyngeal mucosa [6]. Thus, antibodies act as opsonins, helping to eliminate infectious agents. Cytokines play an important role in the development of immune reactions and inflammation, ensuring the interaction of immunocompetent cells and cells of various tissues. These regulatory proteins are capable of enhancing and suppressing the basic functions of their acceptors, regulating metabolism, and influencing the expression of structural and regulatory genes and cell surface molecules. Cytokine balance is an important factor in the formation of the strength and nature of the immune response [7, 8].

Objective – to determine the nature of changes in the cytokine network in patients with CP and the influence of individual cytokines on the nature of the disease.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в рамках науково-дослідної роботи: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликається бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування». Дослідження проведено з урахуванням основних положень і відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української асоціації з біоетики та нормам GCP і GLP, принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

Було обстежено 40 хворих на хронічний гіпертрофічний фарингіт (ХГФ) віком 30–45 років, МКХ 10: J31.2. Контрольну групу склали 20 здорових осіб того ж віку.

Було вивчено стан цитокінової мережі за рівнем у сироватці крові ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП α , ІЛ-10, ІЛ-17, вміст у крові активованих Т- і В-лімфоцитів, які експресують CD25 та молекули адгезії CD62L (L-селектин); в ротоглотковому секреті – рівень sIgA, mIgA та IgG, лізоциму, дефензинів та афінність сироваткових IgG до мікробних антигенів.

Рівень цитокінів у сироватці крові вимірювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Ridascreen (Німеччина) та DRG Instruments GmbH (США).

Вміст у крові CD25+ та CD62L+ лімфоцитів визначали методом проточної лазерної цитометрії на апараті BD FACSCalibur (США) з використанням моноклональних антитіл: анти-CD3, -CD22 та -CD62L. Молекули CD3 є маркером Т-лімфоцитів, CD22 – В-лімфоцитів. Молекула CD25 є альфа-лігандом ІЛ-2R, експресується в підвищеній щільності на Т- і В-клітинах при їх активації. CD62L – молекула адгезії – відноситься до L-селектинів, бере участь у взаємодії лімфоцитів з ендотелієм судин, забезпечує початковий етап адгезії – ролінг клітин, переважно на неактивованому ендотелії. Експресується в підвищеній кількості активованими Т- і В-лімфоцитами.

Рівень sIgA, mIgA та IgG у ротоглотковому секреті визначали методом ІФА згідно з інструкцією. Дані виражали в г/л.

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University within the framework of the research topic: «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics». The study was conducted taking into account the main provisions and in accordance with the ethical and moral and legal requirements of the Status of the Ukrainian Bioethics Association and GCP and GLP norms, the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine.

40 patients aged 30–45 years were examined for chronic hypertrophic pharyngitis (CHP), ICD 10: J31.2. The control group consisted of 20 healthy individuals of the same age.

The state of the cytokine network was studied by serum levels of IL-1, IL-6, TNF α , IL-10, IL-17, the content of activated T- and B-lymphocytes in the blood that express CD25 and adhesion molecules CD62L (L-selectin), the level of sIgA, mIgA and IgG, lysozyme, defensins and the affinity of serum IgG to microbial antigens in oropharyngeal secretions.

Serum cytokine levels were measured by ELISA test using Ridascreen (Germany) and DRG Instruments GmbH (USA) test systems.

The content of CD25+ and CD62L+ lymphocytes in the blood was determined by the method of flow laser cytometry on the BD FACSCalibur device (USA) using monoclonal antibodies: anti-CD3, -CD22 and -CD62L. CD3 molecules are a marker of T lymphocytes, CD22 – B lymphocytes.

The CD25 molecule is an alpha ligand of IL-2R, expressed in increased density on T and B cells during their activation. CD62L – adhesion molecule – refers to L-selectins, participates in the interaction of lymphocytes with the vascular endothelium, it ensures the rolling of cells on the activated endothelium of inflammatory sites. CD62L is expressed in increased amounts by activated T and B lymphocytes.

The level of sIgA, mIgA and IgG in oropharyngeal secretions was determined by ELISA according to the instructions. The data were expressed in g/l.

Лізоцим визначали турбометричним методом [9].

Катіонні білки (HNP, α -дефензини) вимірювали ІФА методом за допомогою реактивів фірми Berder Medsystems (Австрія).

Афінність ІgG оцінювали за методом Luxton R.W., Tompson E.J., який засновано на використанні тіоцитату натрію (NaSCN), при визначенні рівня антитіл до спільної антигенної детермінанти бактерій (САД) [10]. Метод полягає в тому, що після вилучення з лунок планшета сироватки, що досліджується (яка прореагувала з САД), в них додають 3,5; 4,0; 4,5; 5,0 М NaSCN. Реагент змінює рН і іонну силу середовища, руйнує комплекси антиген-антитіло. В 5-ту контрольну лунку додають фосфатно-сольовий буфер для визначення початкового вмісту антитіл. Значення відносної афінності (ВА) визначали за формулою: $BA = A_5 \times 12 + A_{4,5} \times 11 + A_4 \times 10 + A_{3,5} \times 9$, $A_{5,0}$, $A_{4,5}$, $A_{4,0}$, $A_{3,5}$ – відносний рівень АТ, які залишилися у лунках після внесення розчину NaSCN відповідної концентрації по відношенню до початкового їх рівня. Рівень ІgG-антитіл до САД визначали методом ІФА [11].

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Оцінка вірогідності різниць середніх величин у групах (p) проводилася за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Lysozyme was determined by the turbometric method [9].

Cationic proteins (HNP, α -defensins) were measured by ELISA using reagents from Berder Medsystems (Austria).

IgG affinity was assessed using the method of Luxton R.W., Tompson E.J., which is based on the use of sodium thiocyanate (NaSCN) in determining the level of antibodies to the common antigenic determinant of bacteria (CAD) [10]. The method consists in that after removing the serum under study from the wells of the plate (which has reacted with CAD), 3.5; 4.0; 4.5; 5.0 M NaSCN are added to them. The reagent changes the pH and ionic strength of the medium, destroys antigen-antibody complexes. Phosphate-saline buffer is added to the 5th control well to determine the initial antibody content. The relative affinity (RA) value was determined by the formula: $RA = A_5 \times 12 + A_{4,5} \times 11 + A_4 \times 10 + A_{3,5} \times 9$, $A_{5,0}$, $A_{4,5}$, $A_{4,0}$, $A_{3,5}$ – the relative level of ATs remaining in the wells after adding NaSCN solution of the appropriate concentration in relation to their initial level. The level of IgG antibodies to CAD was determined by ELISA [11].

The research results were processed by the method of variation and correlation statistics using the «Statistica 10.0 for Windows» program. For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. The estimation of the probability of differences in mean values in groups (p) was carried out using the Student's test (t). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Хронічний гіпертрофічний фарингіт зазвичай перебігає на тлі нормальних значень температури тіла, яка в період загострення може підійматися до 38°C (52,5%), без виражених ознак інтоксикації. Хворі скаржаться на біль та першіння в горлі (85%), відчуття стороннього тіла в горлі (32,5%), сухий кашель (40%).

При огляді ротоглотки спостерігається її гіперемія (62,5%), потовщення всіх шарів слизової оболонки глотки (87,5%), розширення кровоносних та лімфатичних судин (57,5%).

Лімфоїдні фолікули розсіяні по всій слизовій оболонці задньої поверхні глотки, збільшені (95%).

Вивчення цитокінів показало збільшення рівня як прозапальних (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ФНП α), так і протизапального ІЛ-10 у сироватці крові (табл. 1).

Так, ІЛ-1 був підвищений в 4,4 разу, ІЛ-6 – в 4,0 разу, ІЛ-8 – в 4,9 разу, ІЛ-17 – в 3,7 разу, ФНП α – в 3,9 разу, а ІЛ-10 – в 3,8 разу по відношенню до осіб контрольної групи. Підвищення рівнів прозапальних цитокінів було більш вагомим, ніж протизапального ІЛ-10. При цьому баланс між прозапальними і протизапальним цитокіном значно не змінювався. Найбільші порушення у взаємовідносинах цитокінів спостерігались між ІЛ-8 та ІЛ-10 (табл. 2).

Chronic hypertrophic pharyngitis usually occurs against the background of normal body temperature, which during the exacerbation period can rise to 38°C (52.5%), without pronounced signs of intoxication. Patients complain of a pain and a tickle in the throat (85%), a feeling of a foreign body in the throat (32.5%), and a dry cough (40%).

When examining the oropharynx, its hyperemia is observed (62.5%), thickening of all layers of the pharyngeal mucosa (87.5%), dilation of blood and lymphatic vessels (57.5%).

Lymphoid follicles are scattered throughout the mucous membrane of the posterior surface of the pharynx, enlarged (95%).

The study of cytokines showed an increase in the level of both pro-inflammatory (IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, TNF α) and anti-inflammatory IL-10 in blood serum (Table 1).

Thus, IL-1 was increased by 4.4 times, IL-6 – by 4.0 times, IL-8 – by 4.9 times, IL-17 – by 3.7 times, TNF α – by 3.9 times, and IL-10 – by 3.8 times compared to the control group. The increase in pro-inflammatory cytokine levels was more significant than the anti-inflammatory IL-10.

The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines did not change significantly. The largest shifts in cytokine ratios were observed between IL-8 and IL-10 (Table 2).

Таблиця 1. Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ХГФ
Table 1. The range of cytokines in the blood serum of patients with CHP

Показники, пк/мл Indexes, pc/ml	Хворі на ХГФ Patients with CHP	Здорові особи Healthy individuals
ІЛ-1 / IL-1	138,16 $\pm$ 14,5*	31,4 $\pm$ 3,0
ІЛ-6 / IL-6	162,0 $\pm$ 15,3*	40,5 $\pm$ 3,9

Продовження таблиці 1

ІЛ-8 / IL-8	99,96±10,1*	20,4±1,9
ІЛ-17 / IL-17	82,51±8,1*	22,3±2,1
ФНПа / TNFα	106,47±9,8*	27,3±2,5
ІЛ-10 / IL-10	68,02±6,6*	17,9±1,6

Примітка / Note:

*p < 0,05 між показниками хворих і здоровими особами.

*p < 0.05 between sick and healthy individuals.

Таблиця 2. Баланс між прозапальними і протизапальним цитокином у хворих на ХГФ
Table 2. The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients on CHP

Показники, віднос. од. Indexes, relative units	Хворі на ХГФ Patients with CHP	Здорові особи Healthy individuals
ІЛ-1 / ІЛ-10 IL-1 / IL-10	2,03±2,0	1,74±1,5
ІЛ-6 / ІЛ-10 IL-6 / IL-10	2,38±2,1	2,26±2,0
ІЛ-8 / ІЛ-10 IL-8 / IL-10	1,46±1,4*	1,13±1,0
ІЛ-17 / ІЛ-10 IL-17 / IL-10	1,21±1,1	1,24±1,1
ФНПа / ІЛ-10 TNFα / IL-10	1,56±1,5	1,52±1,4

Примітка / Note:

*p < 0,05 між показниками хворих і здоровими особами.

*p < 0.05 between sick and healthy individuals.

У лімфоїдному пулі спостерігалось збільшення в 1,5 разу вмісту в крові Т-лімфоцитів, які експресують CD25, і в 1,7 разу CD62L та В-лімфоцитів відповідно в 1,3 та 1,6 разу відносно до здорових осіб (табл. 3).

In the lymphoid pool, there was a 1.5 times increase in the content of T lymphocytes expressing CD25 and 1.7 times increase in CD62L and B lymphocytes, respectively, 1.3 and 1.6 times compared to healthy individuals (Table 3).

Таблиця 3. Вміст у периферичній крові хворих на ХГФ Т- і В-лімфоцитів, які експресують CD25 і CD62L
Table 3. The level of T- and B-lymphocytes that express CD25 and CD62L in the peripheral blood of patients with CHP

Показники, % Indexes, %	Хворі на ХГФ Patients with CHP	Здорові особи Healthy individuals
CD3+ CD25+клітини/ cells	26,7±2,6*	17,8±1,6
CD3+ CD62L+клітини / cells	20,9±1,9*	12,3±1,1
CD22+ CD25+клітини/ cells	8,7±0,8*	6,7±0,6
CD22+CD62L+клітини/ cells	6,7±0,6*	4,2±0,4

Примітка / Note:

*p < 0,05 між показниками хворих і здоровими особами.

*p < 0.05 between sick and healthy individuals.

У ротоглотковому секреті спостерігалось зниження рівня slgA в 1,5 разу, лізоциму – в 1,3 разу, дефензинів – в 1,6 разу у порівнянні зі здоровими особами (табл. 4). При цьому рівні mIgA та IgG були збільшені в 1,2 та 1,4 разу.

In oropharyngeal secretions, the level of slgA was reduced by 1.5 times, the lysozyme – by 1.3 times, defensins – by 1.6 times in healthy individuals (Table 4). At this level, IgG and mIgA increased by 1.2 and 1.4 times.

Таблиця 4. Рівні лізоциму, дефензинів, slgA, mIgA, IgG у ротоглотковому секреті хворих на ХГФ
Table 4. Levels of lysozyme, defensins, slgA, mIgA, IgG in the oropharyngeal secretions of patients on CHP

Показники Indexes	Хворі на ХГФ Patients with CHP	Здорові особи Healthy individuals
Лізоцим, мкг/мл Lysozyme, mcg/ml	336,5±33,8*	437,5±42,1
Дефензини, пг/мл Defensins, pg/ml	46,1±4,8*	73,9±7,6
slgA, г/л (g/l)	0,22±0,02*	0,34±0,03
mIgA, г/л (g/l)	0,20±0,02	0,17±0,02
IgG, г/л (g/l)	0,36±0,03*	0,26±0,03

Примітка / Note:

*p < 0,05 між показниками хворих і здоровими особами.

*p < 0.05 between sick and healthy individuals.

Антитіла, що продукуються до мікробних антигенів, у хворих на ХГФ мали низьку афінність, яка складала $743,6 \pm 76,4$ умов.од., у той час у здорових осіб вона дорівнювала > 1000 умов.од.

Antibodies, which are produced to microbial antigens, had a low affinity in patients with CHP, amounting to 743.6 ± 76.4 c.u., while in healthy individuals it reached > 1000 c.u.

ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані свідчать, що у розвитку ХГФ цитокинові взаємодії відіграють важливу роль у виникненні і перебігу хвороби. Відомо, що ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП α є активними індукторами лімфоцитів. Вони здатні активувати Т-, В-, НК-клітини і сприяти їх дозріванню та проліферації, а також тривалий час підтримувати запалення і імунні процеси в тканинах [12, 13, 14]. В наших дослідженнях було виявлено підвищений вміст у крові лімфоцитів, які експресують активаційну молекулу CD25. Також під впливом цитокінів спостерігається підвищення синтезу простагландинів, що в свою чергу призводить до хронізації процесу. На нашу думку особливості цитокинової взаємодії, які виявлені у дослідженні, сприяють формуванню ХГФ. У сироватці крові хворих також спостерігалось підвищення рівня ІЛ-8, а в крові на лімфоцитах експресія адгезивної молекули CD62L. ІЛ-8 є активним хемоатрактантом, здатен сприяти кумуляції лейкоцитів у місці запалення [15]. Також відомо, що ендотеліальні клітини є активними продуцентами деяких біологічно активних речовин, які здатні регулювати і контролювати рух макромолекул і клітин у зону запалення. При розвитку запалення відбувається підвищення експресії адгезинів на ендотеліоцитах судин, що змінює мікроциркуляцію в зоні запалення і сприяє проникненню клітин у тканинах [16, 17, 18]. Нами встановлено, що при ХГФ підвищується на лімфоцитах експресія CD62L, яка відповідає за міжклітинну взаємодію. Підвищена презентація на ендотеліальних клітинах судин Р- і Е-селектинів, а на лімфоцитах CD62L сприяє розвитку гранульозних утворень. Адгезія і проникнення лейкоцитів у свою чергу знаходяться під впливом багатьох факторів, зокрема і цитокинової мережі. Все це вказує на провідну роль цитокінів у розвитку ХГФ. Також наші дані вказують, що ХГФ перебігає на тлі зниження місцевого імунітету, про що свідчать низький рівень у ротоглотковому секреті лізоциму, дефензинів, sIgA і низька афінність IgG-антитіл, які продукуються. Зниження місцевого імунітету є фактором, який здатен сприяти підвищенню мікробної колонізації і розвитку ускладнень.

ВИСНОВКИ

Гіпертрофічна форма хронічного фарингіту перебігає на тлі взаємопригнічувальної цитокинової дії, яка характеризується підвищенням рівня як прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-17, ІЛ-8 та ІФН α), так і протизапального цитокіну ІЛ-10, що сприяє більш локальній та менш інтенсивній запальній реакції.

Формування гранульозних утворень при гіпертрофічній формі ХФ відбувається завдяки підвищенню активності Т- і В-лімфоцитів (CD25+), підвищенню експресії на лімфоцитах молекул адгезії (CD62L) та на ендотелії судин відповідно Р- і Е-селектинів.

Хронічна форма фарингіту супроводжується зниженням місцевого антимікробного імунітету.

DISCUSSION

It is clear that in the development of CHP, cytokines play an important role in the development of chronic and recurrent illness. It appears that IL-1, IL-6, and TNF α are active inducers of lymphocytes.

They activate T-, B-, NK-cells and promote their maturation and proliferation, as well as stimulate inflammation and immune processes in tissues [12, 13, 14]. Our studies revealed a shift in the presence of lymphocytes in the blood that express the activation molecule CD25. Also, with the influx of cytokines, the synthesis of prostaglandins is prevented, which in turn leads to the process becoming chronic. In our opinion, the peculiarities of cytokine interactions, as revealed in the study, support the formation of CHP.

In the blood serum of patients, there was also an increase in the level of IL-8, and in the blood on lymphocytes there was expression of the adhesion molecule CD62L. IL-8 is an active chemoattractant, preventing the accumulation of leukocytes at the site of inflammation [15]. It is also clear that endothelial cells are active producers of a number of biologically active substances that regulate and control the flow of macromolecules and cells into the combustion zone. When inflammation develops, there is an increase in the expression of adhesins on the endotheliocytes of the vessels, which changes microcirculation in the area of inflammation and eliminates excretion of cells in the tissues [16, 17, 18]. We have established that during CHP the expression of CD62L occurs on lymphocytes, which indicates intercellular interaction. The presentation of P- and E-selectins on endothelial cells of vessels is enhanced, and on CD62L lymphocytes the development of granulosa formations occurs. Adhesion of leukocytes are in turn under the influence of a variety of factors, including the cytokine level. All this indicates the mediating role of cytokines in the development of CHP. Our data also indicate that CHP is associated with a decrease in local immunity, which indicates a low level of oropharyngeal secretion of the lysozyme, defenzymes, sIgA and low affinity IgG antibodies that are produced.

A decrease in local immunity is a factor that is associated with increased microbial colonization and the development of complications.

CONCLUSIONS

The hypertrophic form of chronic pharyngitis is transmitted to aphids by mutually inhibiting cytokine activity, which is characterized by increased levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, IL-17, IL-8 and IFN α), as well as the anti-inflammatory cytokine IL-10, which promotes a more local and less intense inflammatory reaction.

The formation of granular structures in the hypertrophic form of CP results in increased activity of T- and B-lymphocytes (CD25+), increased expression of adhesion molecules on lymphocytes (CD62L) and on the endothelium of vessels are consistent with P- and E-selectins.

The chronic form of pharyngitis is accompanied by a decrease in local antimicrobial immunity.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Holley A., Wiggill S. Pharyngitis. *Primary Care*. 2025; Vol. 52, № 1. P. 99–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.09.011>
- Leung A.K.C., Lam J.M., Barankin B., Leong K.F., Hon K.L. Group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis: an updated review. *Current Pediatric Reviews*. 2024; Vol. 21, № 1. P. 2–17. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396320666230726145436>
- Büchel A.S., Jungehülsing M. Die nichtexsudative Pharyngitis mit intermittierendem Fieber. *HNO*. 2021; Vol. 69, № 8. P. 671–673. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00938-6>
- Sheik-Ali S., Sheik-Ali S., Sheik-Ali A. Nasal vestibular furunculosis: summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2022; Vol. 8, № 3. P. 217–223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
- Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A., et al. Nasal vestibulitis and vestibular furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022; Vol. 173, № 6. P. 590–596. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
- Boyanton B.L., Caldwell J.M., Ledebor N.A. Review: current laboratory and point-of-care pharyngitis diagnostic testing and knowledge gaps. *The Journal of Infectious Diseases*. 2024; Vol. 230, № 3. P. S182–S189. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae415>
- Curatola A., Di Sarno L., Massese M., Caroselli A., Gatto A., Chiaretti A. Diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Pediatric Annals*. 2024; Vol. 53, № 6. P. e234–e238. DOI: <https://doi.org/10.3928/19382359-20240407-08>
- Zhou C.J., Mo L.H., Luo X.Q., Yang G., Diao W.L., Hu S.P., et al. Identification of antigen-specific neutrophils in the tonsils with recurrent acute inflammation. *Autoimmunity*. 2020; Vol. 53, № 5. P. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1777284>
- Helal R., Melzig M.F. Determination of lysozyme activity by a fluorescence technique in comparison with the classical turbidity assay. *Die Pharmazie*. 2008; Vol. 63, № 6. P. 415–419. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604983/>
- Luxton R.W., Thompson E.J. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis. *Journal of Immunological Methods*. 1990; Vol. 131, № 2. P. 277–282. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(90\)90199-6](https://doi.org/10.1016/0022-1759(90)90199-6)
- Pinegin B.V., Kulakov A.V., Makarov E.A., Ledger P.W., Khaitov R.M. The occurrence of natural antibodies to minimal component of bacterial cell wall (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) in sera from healthy humans. *Immunology Letters*. 1995; Vol. 47, № 1–2. P. 33–37. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(95\)00079-k](https://doi.org/10.1016/0165-2478(95)00079-k)
- Мирошніченко М., Мішин Ю., Мішина М., Марченко І., Буров А. Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уропатогенами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, Vol. 2, № 53. С. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>
- Волобуєва О. Цитокіновий профіль у хворих на оперізувальний герпес. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. Т. 32, Vol. 4, № 51. С. 535–541. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-08>
- Spiekermann C., Seethaler A., McNally A., Stenner M., Rudack C., Roth J., et al. Increased levels of S100A8/A9, IL-1 β and IL-18 as a novel biomarker for recurrent tonsillitis. *Journal of Inflammation*. 2021; Vol. 18, № 1. P. 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00290-8>
- Nishi K., Yoshimoto S., Nishi S., Nishi T., Tanaka T., et al. Epipharyngeal abrasive therapy (EAT) reduces the mRNA expression of major proinflammatory cytokine IL-6 in chronic epipharyngitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; Vol. 23, № 16. P. 9205. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169205>
- Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J. Interleukin-8: an evolving chemokine. *Cytokine*. 2022; Vol. 153. P. 155828. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155828>
- Lyadova T., Popova A., Volobueva O., Kozlov O., Dorosh D. Cytokine-producing activity of blood lymphocytes in relationship with the tension of immunity to diphtheria and tetanus in persons with Epstein–Barr virus infection. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024; Vol. 12, № 2. P. 415–421. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):415-421)
- Sánchez Montalvo A., Gohy S., Rombaux P., Pilette C., Hox V. The role of IgA in chronic upper airway disease: friend or foe? *Frontiers in Allergy*. 2022; Vol. 3. P. 852546. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.852546>
- Holley A., Wiggill S. Pharyngitis. *Primary Care*. 2025;52(1):99–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.09.011>
- Leung AKC, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis: an updated review. *Current Pediatric Reviews*. 2024;21(1):2–17. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573396320666230726145436>
- Büchel AS, Jungehülsing M. Die nichtexsudative Pharyngitis mit intermittierendem Fieber. *HNO*. 2021;69(8):671–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00106-020-00938-6>
- Sheik-Ali S, Sheik-Ali S, Sheik-Ali A. Nasal vestibular furunculosis: summarised case series. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2022;8(3):217–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2020.12.003>
- Marra P, Colacurcio V, De Luca P, Bisogno A, Calvanese M, Scarpa A, et al. Nasal vestibulitis and vestibular furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica Terapeutica*. 2022;173(6):590–6. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
- Boyanton BL, Caldwell JM, Ledebor NA. Review: current laboratory and point-of-care pharyngitis diagnostic testing and knowledge gaps. *The Journal of Infectious Diseases*. 2024;230(Suppl 3):S182–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae415>
- Curatola A, Di Sarno L, Massese M, Caroselli A, Gatto A, Chiaretti A. Diagnosis and treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Pediatric Annals*. 2024;53(6):e234–8. DOI: <https://doi.org/10.3928/19382359-20240407-08>
- Zhou CJ, Mo LH, Luo XQ, Yang G, Diao WL, Hu SP, et al. Identification of antigen-specific neutrophils in the tonsils with recurrent acute inflammation. *Autoimmunity*. 2020;53(5):237–44. DOI: <https://doi.org/10.1080/08916934.2020.1777284>
- Helal R, Melzig MF. Determination of lysozyme activity by a fluorescence technique in comparison with the classical turbidity assay. *Die Pharmazie*. 2008;63(6):415–9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18604983/>
- Luxton RW, Thompson EJ. Affinity distributions of antigen-specific IgG in patients with multiple sclerosis and in patients with viral encephalitis. *Journal of Immunological Methods*. 1990;131(2):277–82. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(90\)90199-6](https://doi.org/10.1016/0022-1759(90)90199-6)
- Pinegin BV, Kulakov AV, Makarov EA, Ledger PW, Khaitov RM. The occurrence of natural antibodies to minimal component of bacterial cell wall (N-acetylglucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide) in sera from healthy humans. *Immunology Letters*. 1995;47(1–2):33–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-2478\(95\)00079-k](https://doi.org/10.1016/0165-2478(95)00079-k)
- Myroshnychenko M, Mishyn Y, Mishyna M, Marchenko I, Burov A. Analysis of the cytokine profile in offspring exposed during the prenatal period to maternal chronic inflammatory processes of the urogenital system caused by uropathogenic isolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. *Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2):168–77. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>
- Volobueva O. Cytokine profile in patients with herpes zoster. *Visnyk of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4):535–41. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-08>
- Spiekermann C, Seethaler A, McNally A, Stenner M, Rudack C, Roth J, et al. Increased levels of S100A8/A9, IL-1 β and IL-18 as a novel biomarker for recurrent tonsillitis. *Journal of Inflammation*. 2021;18(1):24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-021-00290-8>
- Nishi K, Yoshimoto S, Nishi S, Nishi T, Nishi R, Tanaka T, et al. Epipharyngeal abrasive therapy (EAT) reduces the mRNA expression of major proinflammatory cytokine IL-6 in chronic epipharyngitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(16):9205. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23169205>
- Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: an evolving chemokine. *Cytokine*. 2022;153:155828. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155828>
- Lyadova T, Popova A, Volobueva O, Kozlov O, Dorosh D. Cytokine-producing activity of blood lymphocytes in relationship with the tension of immunity to diphtheria and tetanus in persons with Epstein–Barr virus infection. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(2):415–21. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12\(2\):415-421](https://doi.org/10.21272/eumj.2024.12(2):415-421)
- Sánchez Montalvo A, Gohy S, Rombaux P, Pilette C, Hox V. The role of IgA in chronic upper airway disease: friend or foe? *Frontiers in Allergy*. 2022;3:852546. DOI: <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.852546>

Обмеження дослідження

Limitations of the study

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, обумовлені його дизайном

The authors of the manuscript consciously acknowledge that the present study has limitations inherent to its design and execution.

і виконанням. Обсерваційний та одноцентровий 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 [40 хворих віком 30–45 років на хронічний гіпертрофічний фарингіт] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, за можливості застосовано засліплення, виконано аналізи чутливості. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням належної клінічної практики (*GoodClinicalPractice* – GCP).

The observational and single-center nature does not allow for causal inferences and retains the risk of selection bias and residual confounding, despite the use of multivariable models, propensity score matching, and other approaches to control for confounding factors. The sample size and composition [40 patients aged 30–45 years with chronic hypertrophic pharyngitis] limit the precision of estimates and the generalizability of results, considering patient referral pathways and healthcare practices in Ukraine. To minimize potential biases, measurements were standardized, assessors were trained, blinding was applied whenever feasible, and sensitivity analyses were performed. The generalizability of conclusions is context-dependent; confirmation requires prospective multicenter studies with appropriate power calculations, external validation, and adherence to *Good Clinical Practice* (GCP).

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 3 від 13 грудня 2023 р.).

The authors of the manuscript explicitly declare that the study was conducted using primary medical records and included clinical observations of patients. The study was performed 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 European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. Informed consent for participation in the study was obtained from all participants after providing clear, complete, and accessible information about the purpose, design, and methodology of the study, its potential risks, expected benefits, and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent form. The study was approved by the Ethics and Bioethics Committee of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine (extract from protocol No. 3 dated 13 January 2023.)

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

У розвитку імунних реакцій та запалення важливу роль відіграють цитокіни, які забезпечують взаємодію клітин різних тканин. Тому вважаємо перспективним подальші дослідження цитокінового балансу, як важливого фактора формування сили та характеру імунної відповіді.

Cytokines play an important role in the development of immune reactions and inflammation, ensuring the interaction of cells of different tissues. Therefore, we consider further research into cytokine balance as an important factor in shaping the strength and nature of the immune response to be promising.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів щодо результатів даної роботи.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work.

Використання штучного інтелекту

Using artificial intelligence

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.

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

Primary data and materials

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,

The authors of the manuscript consciously declare that the work used the results of their own clinical studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include patient summary data, laboratory results, protocols,

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.

and quantitative characteristics obtained. All materials are stored in the research team's archive and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації №0123U105022, термін виконання: 11.2023–11.2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The work was performed at 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 within the framework of the research topic: «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process, that is caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics» state registration number No0123U105022, fundamental implementation period: 11.2023–11.2028, head – Head of the Department, Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
моб.: +38 (067) 869-68-57

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

Огнівенко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.ognivenko@karazin.ua
моб.: +38 (067) 416-52-00

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, остаточне затвердження статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, 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: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
моб.: +38 (099) 048-31-18

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Ohnivenko Olena Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ognivenko@karazin.ua
tel.: +38 (067) 416-52-00

Author's contribution: participation in experimental research, writing the text of the article, final approval of the article.

Lyadova Tetiana Ivanivna – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, 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: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article, critical revision of the article, final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.06.2025

Отримано після рецензування
Received after review
04.09.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-02>
УДК: 616.5-002.2:612.017.1-053.6



Вплив ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі на перебіг atopічного дерматиту у підлітків в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій

Лейчак Б.Е.¹, <https://orcid.org/0009-0001-3599-4821>, e-mail: leychakb@ukr.net
Шарікадзе О.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelen@gmail.com
Зубченко С.О.², <http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

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

Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

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

Impact of morning hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity on the course of atopic dermatitis in adolescents under humanitarian emergency conditions

Liechak B.E.¹, <https://orcid.org/0009-0001-3599-4821>, e-mail: leychakb@ukr.net
Sharikadze O.V.², <https://orcid.org/0000-0001-7656-2307>, e-mail: sharikadzelen@gmail.com
Zubchenko S.O.², <http://orcid.org/0000-0003-4471-4884>, e-mail: svitlanazu@gmail.com

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

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

Ключові слова:

атопічний дерматит, підлітки, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь, кортизол у слині, кортизолова реакція на пробудження (CAR), стрес, надзвичайні гуманітарні ситуації.

Для кореспонденції:

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

© Лейчак Б.Е., Шарікадзе О.В.,
Зубченко С.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Вступ. Атопічний дерматит у підлітків асоціюється зі значним зниженням якості життя, порушенням сну та високим рівнем психоемоційного навантаження, що особливо актуально в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій. Стрес-індуковані зміни гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі можуть модифікувати запалення шкіри та інтенсивність свербіжів, однак дані щодо ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі у підлітків з атопічним дерматитом за таких умов є обмеженими.

Мета роботи – вивчити вплив ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі на клінічний перебіг atopічного дерматиту у підлітків в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій.

Матеріали і методи. Обстежено 50 підлітків 12–18 років із середньо-тяжким atopічним дерматитом (SCORAD 20–40) у 2022–2024 рр.: місцеві (n = 31) та тимчасово переміщені особи (n = 19). Тяжкість atopічного дерматиту оцінювали за SCORAD, інтенсивність свербіжів – за візуальною аналоговою шкалою. Тривалість сну визначали за щоденниками сну. Кортизол у слині вимірювали двічі у два послідовні ранки одразу після пробудження (C0) і через 30 хв (C30) з розрахунком $\Delta\text{CAR} = \text{C30} - \text{C0}$. Загальний IgE визначали методом ELISA.

Результати. Групи не відрізнялися за вихідними характеристиками; SCORAD мав тенденцію до вищих значень у тимчасово переміщених осіб (p = 0,101). Свербіж за Візуальною аналоговою шкалою був вищим у тимчасово переміщених осіб: 7 (6;7,5) проти 5,5 (4;7) см (p = 0,021). Тривалість сну перед забором слини не відрізнялася між групами (7,93 ± 0,87 проти 8,18 ± 1,08 год; p = 0,265). C0 не відрізнявся між групами (p = 0,613), натомість C30 був нижчим у тимчасово переміщених осіб (8,98 ± 1,23 проти 10,3 ± 1,30 нг/мл; p = 0,033), як і ΔCAR (0,96 ± 0,18 проти 2,08 ± 0,26 нг/мл; p = 0,029). Виявлено помірний зворотний зв'язок між ΔCAR та візуальною аналоговою шкалою (r = -0,302; p = 0,039). Рівень tIgE між групами не відрізнявся (p = 0,143) і не асоціювався з тяжкістю atopічного дерматиту.

Висновки. У підлітків з atopічним дерматитом за умов надзвичайних гуманітарних ситуацій, особливо серед тимчасово переміщених осіб, спостерігається знижена ранкова реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (нижчі C30 та ΔCAR), що асоціюється з більш вираженим свербіжем. Показник tIgE не відображав тяжкість перебігу atopічного дерматиту у дослідженій когорті.

Для цитування:

Лейчак Б. Е., Шарикадзе О. В., Зубченко С. О. Вплив ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі на перебіг atopічного дерматиту у підлітків в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025; Т. 8. № 2(16). С. 189–202. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-02>

Keywords:

atopic dermatitis; adolescents; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; salivary cortisol, cortisol awakening response, stress, humanitarian emergencies.

For correspondence:

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

© Lieichak B.E., Sharikadze O.V.,
Zubchenko S.O., 2025

ABSTRACT

Background. Atopic dermatitis in adolescents is associated with a substantial impairment in quality of life, sleep disturbances, and increased psychoemotional burden, which becomes particularly relevant in the context of humanitarian emergencies. stress-induced alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may modulate cutaneous inflammation and pruritus intensity; however, data on morning hpa axis activity in adolescents with ad under such conditions remain limited.

Purpose – to investigate the impact of morning hpa axis activity on the clinical course of atopic dermatitis in adolescents living under humanitarian emergency conditions.

Materials and Methods. A total of 50 adolescents aged 12–18 years with moderate ad (scorad 20–40) were examined between 2022 and 2024: local residents (n = 31) and internally displaced persons (n = 19). Atopic dermatitis severity was assessed using the SCORAD index, and pruritus intensity was evaluated with a visual analogue scale. Sleep duration was recorded using sleep diaries. Salivary cortisol was measured on two consecutive mornings immediately after awakening (C0) and 30 minutes later (C30), with calculation of the cortisol awakening response ($\Delta\text{CAR} = \text{C30} - \text{C0}$). Total IgE levels were determined by ELISA.

Results. The groups did not differ in baseline characteristics; SCORAD values tended to be higher in idps ($p = 0.101$). Pruritus intensity was significantly higher in internally displaced persons (median 7 [6; 7.5] vs 5.5 [4; 7] cm; $p = 0.021$). Sleep duration prior to saliva sampling did not differ between groups (7.93 ± 0.87 vs 8.18 ± 1.08 hours; $p = 0.265$). No between-group difference was observed for C0 ($p = 0.613$); however, C30 was significantly lower in internally displaced persons (8.98 ± 1.23 vs 10.30 ± 1.30 ng/ml; $p = 0.033$), as was ΔCAR (0.96 ± 0.18 vs 2.08 ± 0.26 ng/ml; $p = 0.029$). A moderate inverse correlation was found between ΔCAR and pruritus intensity ($r = -0.302$; $p = 0.039$). Total IgE levels did not differ between groups ($p = 0.143$) and were not associated with atopic dermatitis severity.

Conclusions. Adolescents with atopic dermatitis exposed to humanitarian emergency conditions, particularly internally displaced persons, demonstrate reduced morning hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity, reflected by lower C30 and Δcar values, which is associated with increased pruritus intensity. Total IgE levels did not reflect disease severity in the studied cohort.

For citation:

Lieichak BE, Sharikadze OV, Zubchenko SO. Impact of morning hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity on the course of atopic dermatitis in adolescents under humanitarian emergency conditions. *Karazin Journal of Immunology* 2025;8(2(16)):189–202. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-02>

ВСТУП

Підлітки та їхні сім'ї щодня стикаються з численними труднощами, пов'язаними з якістю життя (ЯЖ) і лікуванням atopічного дерматиту (АД) [1]. Цей стан особливо відчувається в період гуманітарних надзвичайних ситуацій, коли має місце постійний вплив стресових чинників. Існують епідеміологічні дослідження щодо зв'язку між АД і психологічним стресом, причому повідомляється, що стрес посилював прояви АД [2]. Визначено, що у значної кількості пацієнтів з АД середнього та тяжкого ступеня перебіг хвороби погіршувався через тривогу та депресію, що з нейробіологічної точки зору важко відрізнити від хронічного стресу [3]. Крім того, у пацієнтів з АД навпаки було виявлено вищий рівень психологічного стресу порівняно з дорослими без АД [4].

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкова (ГГН) вісь – це важлива нейроендокринна мережа організму, яка реагує на психологічний стрес. У шкірі існує периферична вісь ГГН, подібна до центральної осі.

INTRODUCTION

Adolescents and their families face numerous daily challenges related to quality of life (QoL) and the management of atopic dermatitis (AD) [1]. These challenges become particularly pronounced during humanitarian emergencies, which are characterized by sustained exposure to stress-related factors. Epidemiological studies have demonstrated an association between AD and psychological stress, with evidence indicating that stress exacerbates the clinical manifestations of AD [2]. It has been established that in a substantial proportion of patients with moderate-to-severe AD, disease severity worsens in the presence of anxiety and depression- conditions that, from a neurobiological perspective, are difficult to distinguish from chronic stress [3]. Conversely, patients with AD have been shown to experience higher levels of psychological stress compared with individuals without AD [4].

The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis represents a key neuroendocrine system involved in the physiological response to psychological stress. In the

Глюкокортикоїди (ГК) є ключовими ефекторними молекулами осі ГГН і необхідні для шкільного гомеостазу [5]. У пацієнтів з АД описано порушення функціонування ГГН-осі, яке проявляється зниженою або недостатньою реакцією секреції глюкокортикоїдів у відповідь на стресові стимули порівняно з особами без АД [6]. Така дисфункція може сприяти хронізації запалення, посиленню свербіжу та зниженню ефективності адаптаційних механізмів, особливо за умов тривалого психоемоційного навантаження.

В умовах повномасштабної війни в Україні кількість осіб, які перебувають під впливом гострого або хронічного стресу, суттєво зросла. Особливо вразливою групою є підлітки з хронічними захворюваннями, зокрема з АД, для яких поєднання соматичної патології та тривалого стресу може мати несприятливі наслідки для перебігу хвороби та ЯЖ. Водночас, дані щодо функціонального стану ГГН-осі, зокрема її ранкової активності, у підлітків з АД в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій залишаються обмеженими та потребують подальшого вивчення.

Мета роботи – вивчити вплив ранкової активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі на клінічний перебіг atopічного дерматиту у підлітків в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій.

skin, a peripheral HPA-axis exists that is functionally and structurally analogous to the central axis. Glucocorticoids (GCs) are the principal effector molecules of the HPA axis and play a critical role in maintaining cutaneous homeostasis [5]. Dysregulation of the HPA-axis has been described in patients with AD and is characterized by a reduced or inadequate glucocorticoid secretory response to stress stimuli compared with individuals without AD [6]. Such dysfunction may contribute to the chronicity of inflammation, exacerbation of pruritus, and impaired adaptive capacity, particularly under conditions of prolonged psychoemotional stress.

Since the onset of the full-scale war in Ukraine, the number of individuals exposed to acute and chronic stress has increased substantially. Adolescents with chronic diseases, including AD, represent a particularly vulnerable population, in whom the coexistence of somatic pathology and prolonged stress may adversely affect disease course and QoL outcomes. However, data on the functional status of the HPA-axis particularly its morning activity-in adolescents with AD during humanitarian emergencies remain limited and warrant further investigation.

Objective – to investigate the impact of morning hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity on the clinical course of atopіc dermatitis in adolescents under humanitarian emergency conditions.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Дослідження проводилось у період з 2022 по 2024 рр. у рамках виконання науково-дослідної роботи «Удосконалення терапевтичних підходів у пацієнтів з atopічним дерматитом в умовах гуманітарних надзвичайних станів», яка виконується на кафедрі педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України. Отримано згоду Комісії з етики та академічної доброчесності (протокол 6/16 від 28.06.2024 р.). З усіма пацієнтами груп дослідження була підписана інформована згода. Клінічна база дослідження – Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» Міністерства охорони здоров'я України.

Критеріями включення у дослідження були діти обох статей віком 12–18 років із середньо-тяжким перебігом АД (індекс SCORAD від 20 до 40) із розладами сну, розладами, що пов'язані зі соматичними симптомами [4]. Критеріями виключення були діти з легким (індекс SCORAD – до 20) і тяжким (індекс SCORAD – більше 40) перебігом АД, а також діти з депресією, тяжкими біполярними розладами, шизофренією, розладами розвитку, включаючи аутизм. Загальна група досліджених складала 50 дітей підліткового віку 12–18 років [7].

Серед групи досліджуваних дітей підліткового віку були особи з південних і східних областей України, які на період дослідження проживали у м. Києві, а також діти – мешканці Київської, Вінницької та Житомирської областей.

Тяжкість симптомів АД оцінювали за шкалою SCORAD, при цьому виокремили суб'єктивну оцінку свербіжу за даними візуальної аналогової шкали (ВАШ; від 0 до 10 см) [8].

Тривалість сну визначали за даними щоденників сну, які заповнювали учасники дослідження.

The study was conducted between 2022 and 2024 within the framework of the research project entitled «Improvement of therapeutic approaches in patients with atopіc dermatitis under humanitarian emergency conditions», carried out at the Department of Pediatrics, Pediatric Infectious Diseases, Immunology, and Allergology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine. Ethical approval was obtained from the Commission on Ethics and Academic Integrity (Protocol No. 6/16, dated June 28, 2024). Written informed consent was obtained from all participants included in the study. The clinical base of the study was the National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» of the Ministry of Health of Ukraine.

Inclusion criteria comprised children of both sexes aged 12 to 18 years with moderate atopіc dermatitis (SCORAD index 20–40) accompanied by sleep disturbances and disorders associated with somatic symptoms [4]. Exclusion criteria included patients with mild (SCORAD < 20) or severe (SCORAD > 40) atopіc dermatitis, as well as those diagnosed with depression, severe bipolar disorder, schizophrenia, or neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorders. The total study population consisted of 50 adolescents aged 12 to 18 years [7].

Among the study population of adolescents, participants included individuals originating from the southern and eastern regions of Ukraine who were residing in Kyiv at the time of the study, as well as children permanently living in the Kyiv, Vinnytsia, and Zhytomyr regions.

The severity of atopіc dermatitis (AD) symptoms was assessed using the SCORAD index. A subjective assessment of pruritus intensity was analyzed separately using a visual analogue scale (VAS; range 0–10 cm) [8]. Sleep duration was determined based on sleep diaries completed by the study participants.

Рівень кортизолу у слині вимірювали у два послідовні ранки. Учасники збирали зразки Salivette відразу після пробудження (C0) та через 30 хв (C30). Інструкції передбачали відсутність їжі, пиття, чищення зубів чи куріння перед першим зразком. Зразки зберігалися в домашньому холодильнику і доставлялися до лабораторії протягом 24 годин, де були заморожені при -80°C до проведення аналізу. Кортизол і рівень загального IgE (tIgE) визначали в медичній лабораторії «Діла» (акредитована Національним агентством з акредитації України на дослідження відповідно до ISO 15189:2022, атестат про акредитацію № 30001 чинний до 18.10.2026) методом ELISA згідно з інструкцією виробника. Для кожного учасника обчислювали зміну кортизолу при пробудженні ($\Delta\text{CAR} = \text{C30} - \text{C0}$). За норму брали референтні значення згідно з віком. За референтні значення tIgE брали ≤ 100 МО/мл.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми IBM SPSS Statistics версії 25.0. Для описової статистики кількісні змінні, що не відповідали нормальному розподілу, подано у вигляді медіани (Me) та міжквартильного діапазону (IQR). Категоріальні змінні подано у вигляді абсолютних значень (n) і відсотків (%). Для порівняння кількісних показників між незалежними групами використовували U-критерій Манна-Уїтні. Рівень статистичної значущості встановлювали на рівні $p < 0,05$. Для виявлення асоціацій між рівнем тяжкості АД (за шкалою SCORAD), рівнями кортизолу та загального IgE використовували кореляційний аналіз за Спірменом. Оцінювався напрямок і сила зв'язку, значущими вважалися коефіцієнти кореляції при $p < 0,05$.

Salivary cortisol levels were measured on two consecutive mornings. Participants collected saliva samples using Salivette devices immediately upon awakening (C0) and 30 minutes later (C30). Instructions required abstaining from food intake, drinking, tooth brushing, or smoking prior to collection of the first sample. Samples were stored in participants' home refrigerators and delivered to the laboratory within 24 hours, where they were frozen at -80°C until analysis. Cortisol and total immunoglobulin E (tIgE) levels were measured in the medical laboratory «Dila» (accredited by the National Accreditation Agency of Ukraine in accordance with ISO 15189:2022; Accreditation Certificate No. 30001, valid until October 18, 2026) using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods according to the manufacturer's instructions. For each participant, the cortisol awakening response was calculated as $\Delta\text{CAR} = \text{C30} - \text{C0}$. Age-specific reference values were used to define normal cortisol levels. The reference value for tIgE was defined as ≤ 100 IU/mL.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics, version 25.0. For descriptive statistics, quantitative variables that did not follow a normal distribution were presented as median (Me) and interquartile range (IQR). Categorical variables were expressed as absolute numbers (n) and percentages (%). Comparisons of quantitative variables between independent groups were conducted using the Mann-Whitney U test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Associations between AD severity (SCORAD score), cortisol levels, and total IgE were analyzed using Spearman's rank correlation. The direction and strength of correlations were evaluated, and correlation coefficients were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

За період дослідження нами було відібрано 50 підлітків з АД віком 12–18 років, значення SCORAD яких складало від 20 до 40 балів, серед яких 19 (38,0 %) дітей належали до категорії тимчасово переміщених осіб (ТПО). Вихідні характеристики пацієнтів наведено в табл. 1.

During the study period, a total of 50 adolescents with atopic dermatitis aged 12 to 18 years were enrolled. All participants had SCORAD scores ranging from 20 to 40 points. Among them, 19 children (38.0 %) were classified as internally displaced persons (IDPs). Baseline characteristics of the study population are presented in Table 1.

Таблиця 1. Вихідні характеристики пацієнтів
Table 1. Baseline characteristics of patients

Показники / Variables	Загалом / General (n = 50)	Місцеві / Local (n = 31)	ТПО / IDP (n = 19)	p
Вік, роки / Age, year	15 (13;16,75)	14 (12;16,5)	15,5 (14;17)	0,581
Стать, n (%) / Sex, n (%)				
- Чоловіча / Men	28 (56)	15 (48,4)	13 (68,4)	0,275
- Жіноча / Women	22 (44)	16 (51,6)	6 (31,6)	
Місце проживання, n (%)				
Place of residence, n (%)				
- Місто / Town	34 (68)	22 (71,0)	12 (63,2)	0,793
- Село / Village	16 (32)	9 (29,0)	7 (36,8)	
Алергологічний анамнез, n (%)				
Allergic family history, n (%)				
- Відсутній / None	13 (26)	8 (25,8)	5 (26,3)	0,882
- Мати / Mother	13 (26)	9 (29,0)	4 (21,1)	
- Батько / Father	18 (36)	10 (32,3)	8 (42,1)	
- Мати і батько / Both parents	6 (12)	4 (12,9)	2 (10,5)	
SCORAD, бали / SCORAD, point	30 (23,25;34)	28 (22,5;32,5)	30 (26;36)	0,101

Як бачимо з табл. 1, відмінностей за віком, статтю, місцем проживання (на період дослідження) та алергологічним анамнезом серед дітей обох груп не виявлено (усі $p > 0,05$). Варто зазначити, що підлітки із групи ТПО характеризувалися вищими результатами за шкалою SCORAD порівняно з місцевими дітьми, однак без достовірної різниці ($p = 0,101$).

Водночас, порівнявши дані у досліджуваних групах дітей щодо оцінки свербіжів на шкалою ВАШ, визначили, що інтенсивність свербіжів була вірогідно вищою у підлітків з групи ТПО порівняно з місцевими (7 [6; 7,5] см з 5,50 (4;7) см, $p = 0,021$) (рис. 1).

As shown in Table 1, no differences were found between the two groups of children with respect to age, sex, place of residence (during the study period), or allergic history (all $p > 0.05$). It should be noted that internally displaced adolescents (IDPs) had higher SCORAD scores compared with local children; however, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.101$).

At the same time, comparison of pruritus severity assessed by the Visual Analog Scale demonstrated that itch intensity was significantly higher in IDP adolescents than in local children (7 [6; 7.5] cm vs 5.50 [4; 7] cm, $p = 0.021$) (Figure 1).

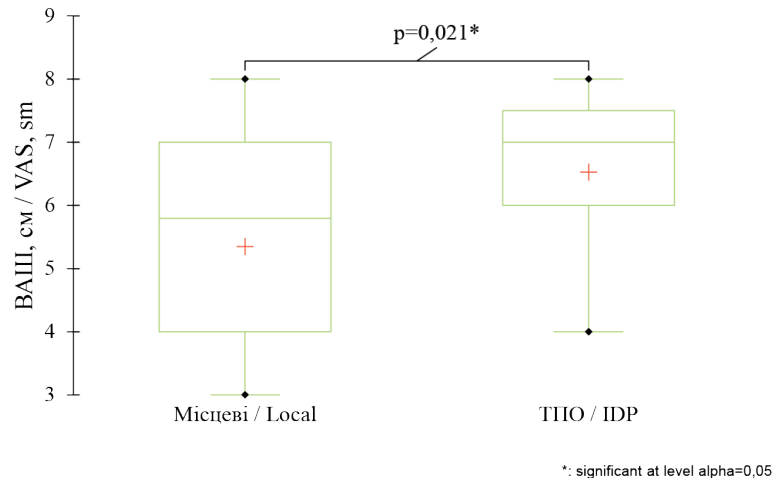


Рис. 1. Порівняння результатів візуальної аналогової шкали оцінки свербіжів у групах дослідження, см
Fig. 1. Comparison of visual analogue scale (VAS) itch severity scores between the study groups, cm

Окрім цього вияснили, що 15 осіб (78,9 %) з групи ТПО приймали антигістамінні препарати другого покоління на постійній основі, а четверо з них – у подвійній дозі. У першій групі антигістамінні препарати приймали за показаннями в 2,2 разу менше – 11 (35,5 %) осіб.

Наступним етапом було визначення рівнів кортизолу в слині і порівняння в обох групах підлітків з АД. Зауважимо, що тривалість сну перед забором слини для визначення рівня кортизолу не відрізнялася достовірно між дітьми обох груп (7,93 $\pm$ 0,87 проти 8,18 $\pm$ 1,08, $p = 0,265$) (рис. 2).

In addition, it was found that 15 individuals (78.9 %) in the IDP group were taking second-generation antihistamines on a regular basis, with four of them receiving double doses. In the first group, antihistamines were used on an as-needed basis by 2.2 times fewer patients – 11 individuals (35.5 %).

The next step was the assessment of salivary cortisol levels and their comparison between the two groups of adolescents with atopic dermatitis. Notably, sleep duration prior to saliva sampling for cortisol measurement did not differ significantly between the groups (7.93 $\pm$ 0.87 vs 8.18 $\pm$ 1.08 hours, $p = 0.265$) (Figure 2).

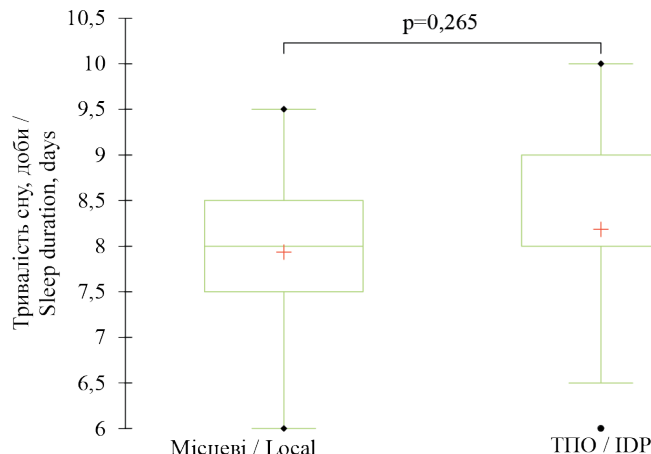


Рис. 2. Порівняння тривалості сну перед забором слини для визначення рівня кортизолу, доби
Fig. 2. Comparison of sleep duration prior to saliva sampling for cortisol level assessment, days

Щодо порівняльного аналізу рівня кортизолу, то загальним базовим рівнем кортизолу (C0) не відрізнявся між групами дослідження ($8,02 \pm 1,15$ проти $8,18 \pm 1,04$ нг/мл; $p = 0,613$) (табл. 2). Натомість через 30 хвилин після сну (C30) його значення були статистично нижчими у дітей зі статусом ТПО порівняно з місцевими ($8,98 \pm 1,23$ проти $10,3 \pm 1,30$ нг/мл; $p = 0,033$).

With regard to cortisol levels, baseline cortisol (C0) did not differ between the study groups (8.02 ± 1.15 vs 8.18 ± 1.04 ng/mL; $p = 0.613$) (Table 2). In contrast, 30 minutes after awakening (C30), cortisol levels were significantly lower in children with IDP status compared with local children (8.98 ± 1.23 vs 10.3 ± 1.30 ng/mL; $p = 0.033$).

Таблиця 2. Значення рівнів кортизолу у підлітків з atopічним дерматитом
Table 2. Cortisol level values in adolescents with atopic dermatitis

Показник / Variables	ТПО / IDP (n = 19)	Місцеві / Local (n = 31)	p
C0 (нг/мл), середнє $\pm$ SD / C0 (ng/mL), mean $\pm$ SD	$8,02 \pm 1,15$	$8,18 \pm 1,04$	0,613
C30 (нг/мл), середнє $\pm$ SD / C30 (ng/mL), mean $\pm$ SD	$8,98 \pm 1,23$	$10,3 \pm 1,30$	0,033
Δ CAR (нг/мл), середнє $\pm$ SD / Δ CAR (ng/mL), mean $\pm$ SD	$0,96 \pm 0,18$	$2,08 \pm 0,26$	0,029

Для дослідження реактивності ГГН-осі у відповідь на факт пробудження розраховували індекс реактивності. Виявили, що індекс реактивності Δ CAR також був суттєво нижчим у дітей зі статусом ТПО ($0,96 \pm 0,18$ проти $2,08 \pm 0,26$ нг/мл; $p = 0,029$) порівняно з місцевими (табл. 2).

To assess hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity in response to awakening, a reactivity index was calculated. The Δ CAR reactivity index was also significantly lower in IDP children compared with local children (0.96 ± 0.18 vs 2.08 ± 0.26 ng/mL; $p = 0.029$) (Table 2).

Що стосується рівня загального сироваткового IgE, то він достовірно не відрізнявся між групами дослідження ($199,4 \pm 62,4$ проти $171,1 \pm 53,1$ мл, $p = 0,143$), причому в групі дітей зі статусом ТПО частка пацієнтів з рівнем *tIgE* в межах референтних значень складала 42,1 % (8 осіб), тоді як серед місцевих частка таких дітей була 58,1 % (18 осіб) без достовірної різниці ($p = 0,291$) (рис. 3).

Regarding total serum IgE levels, no statistically significant differences were observed between the groups (199.4 ± 62.4 vs 171.1 ± 53.1 IU/mL, $p = 0.143$). In the IDP group, the proportion of patients with total IgE within the reference range was 42.1 % (8 individuals), whereas among local children this proportion was 58.1 % (18 individuals), without a significant difference ($p = 0.291$) (Figure 3).

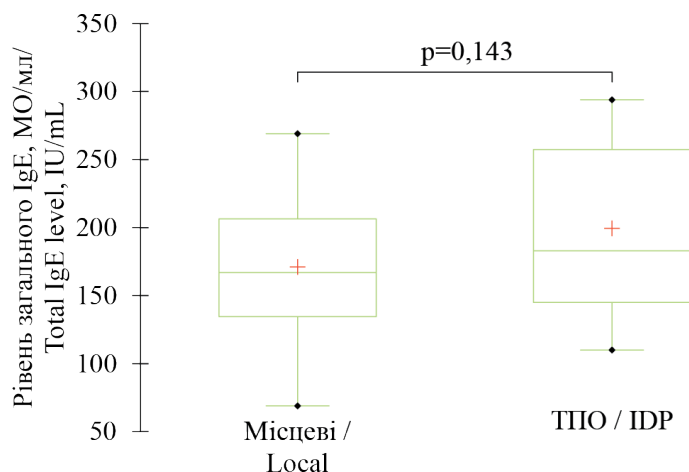


Рис. 3. Значення рівня загального IgE, МО/мл
Fig. 3. Total IgE level, IU/mL

За даними кореляційного аналізу виявлено помірний зворотний зв'язок між Δ CAR та оцінкою інтенсивності свербіжів за даними ВАШ, а саме зі збільшенням значень Δ CAR оцінка інтенсивності свербіжів за даними ВАШ мала тенденцію до зниження ($r = -0,302$, $p = 0,039$) (рис. 4).

According to the correlation analysis, a moderate inverse relationship was identified between Δ CAR and pruritus intensity assessed by the VAS. Specifically, as Δ CAR values increased, VAS-assessed pruritus intensity tended to decrease ($r = -0.302$, $p = 0.039$) (Figures 4).

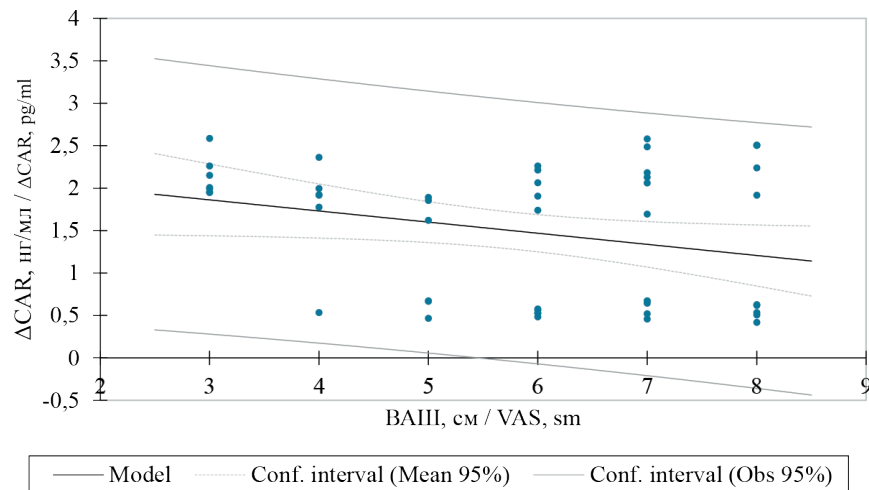


Рис. 4. Кореляційний зв'язок між зміною кортизолу при пробудженні та оцінкою інтенсивності свербіжів за даними ВАШ
Fig. 4. Correlation between the cortisol awakening response and itch intensity assessed using the VAS

ОБГОВОРЕННЯ

DISCUSSION

Отримані результати свідчать, що у підлітків з АД, які перебувають в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій, мають місце особливості функціонування ГГН-осі, що можуть впливати на клінічний перебіг даного захворювання. Зокрема, у підлітків зі статусом ТПО виявлено зниження ранкової реактивності ГГН-осі, що проявлялося достовірно нижчими значеннями рівня кортизолу через 30 хвилин після пробудження та зменшеним індексом кортизолової відповіді на пробудження (Δ CAR).

Реакція людини на гострий або хронічний стрес визначається численними факторами, включаючи генетику, ранній життєвий досвід, умови навколишнього середовища, стать і вік [9].

Щодо віку, то особливим у цьому контексті є період підліткового (пубертатного) віку. Пубертатний період характеризується вивільненням гормонів статевих дозрівання, що призводить до безлічі фізичних і біологічних змін, а також помітних змін у соціальних, емоційних і когнітивних процесах, які зрештою дозволяють їм досягти дорослих ролей та обов'язків [10]. В умовах гуманітарних надзвичайних ситуацій важливою особливістю у підлітків є реакція на стресові фактори. Адже підлітковий вік характеризується значними змінами реактивності ГГН осі, що призводить до посилення стрес-індукованих гормональних реакцій [11]. Ці реакції ініціюються групою нейронів у паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса (ПВЯ), які виділяють кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ), щоб сигналізувати гіпофізу про вивільнення аденокортикотропного гормону (АКТГ). АКТГ, у свою чергу, стимулює надниркові залози до синтезу та секреції ГК (кортизолу). Після закінчення дії стресового фактора ГК діють через негативний зворотний зв'язок на гіпофіз припиняючи реакцію, зменшуючи подальше вироблення і вивільнення КРГ та АКТГ [12].

Існують припущення, що підлітковий гіпофіз і надниркові залози чутливіші до КРГ та АКТГ, ніж у дорослому віці. Ці дані свідчать, що після гострого або повторного стресу підліток зазнає більшого впливу ГК, ніж дорослий. Зокрема в ранніх дослідженнях Gunnar MR визначено, що у хлопчиків і дівчаток

The obtained results indicate that adolescents with atopic dermatitis (AD) who are exposed to humanitarian emergency conditions exhibit specific features of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning that may influence the clinical course of the disease. In particular, adolescents with internally displaced person (IDP) status demonstrated reduced morning HPA axis reactivity, manifested by significantly lower cortisol levels 30 minutes after awakening and a decreased cortisol awakening response index (Δ CAR).

An individual's response to acute or chronic stress is determined by numerous factors, including genetics, early life experiences, environmental conditions, sex, and age [9].

With regard to age, adolescence (the pubertal period) is of particular importance in this context. Puberty is characterized by the release of sex hormones, leading to numerous physical and biological changes, as well as marked alterations in social, emotional, and cognitive processes that ultimately enable individuals to assume adult roles and responsibilities [10]. Under humanitarian emergency conditions, adolescents' responses to stressors represent a critical feature, as this developmental stage is associated with pronounced changes in HPA axis reactivity, resulting in enhanced stress-induced hormonal responses [11]. These responses are initiated by a group of neurons in the paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus, which release corticotropin-releasing hormone (CRH) to signal the pituitary gland to secrete adrenocorticotrophic hormone (ACTH). ACTH, in turn, stimulates the adrenal glands to synthesize and secrete glucocorticoids (cortisol). Following cessation of the stressor, glucocorticoids exert negative feedback on the pituitary gland, terminating the stress response by reducing further production and release of CRH and ACTH [12].

There is evidence suggesting that the adolescent pituitary gland and adrenal glands are more sensitive to CRH and ACTH than in adulthood. These findings imply that after acute or repeated stress, adolescents are exposed to greater glucocorticoid effects than adults. Notably, early studies by Gunnar MR demonstrated

на пізніх стадіях підліткового віку (15–17 років) спостерігався вищий рівень кортизолу, викликаного стресом, порівняно з особами пізнього дитинства або на ранніх стадіях підліткового віку (9–13 років) [13].

Хоча за даними низки досліджень показано, що вплив хронічного стресу на мозок підлітка та дорослого подібний, однак спостерігалась важлива відмінність в оборотності цих ефектів. Зокрема, навіть через місяць після одужання від хронічного підліткового стресу деякі зі структурних і функціональних змін (зниження нейрогенезу та синаптичного зв'язку) зберігаються [14]. Таким чином, вплив стресу на мозок підлітка може бути тривалішим порівняно з дорослим [15].

Наведені вище дані чітко вказують на те, що підлітковий вік – це час різких змін у функції ГГН осі і реакції на стрес. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і вегетативна нервова система стимулюються під час стресу. Вони тісно пов'язані з імунною системою та беруть участь у патогенезі захворювань, індукованих стресом. Відтак наслідками стресу у підлітків можуть бути загострення хронічних захворювань чи маніфестація хвороб, особливо, якщо має місце спадкова схильність.

Серед таких захворювань у науковій літературі часто досліджують перебіг АД в асоціації з епігенетичними чинниками. Стрес-індукована імуномодуляція змінюється у пацієнтів з АД, але точні механізми цього процесу ще не до кінця вивчені. Як демонструють недавні дослідження, у пацієнтів з АД психологічний стрес може погіршити або притупити реактивність ГГН осі та надмірно активувати симпатичну систему, що може призвести до посилення відповіді Th2 та загострення симптомів алергічних хвороб. Кілька досліджень вивчали рівень кортизолу «у стані спокою» у пацієнтів з алергічними розладами порівняно з пацієнтами контрольної групи без атопії, і результати були варіабельними.

Зокрема, дослідження Kojima та співавт. показало, що реакція кортизолу в слині та крові у дітей з АД на стрес негативно корелювала з тяжкістю хвороби [16]. Натомість результати досліджень Afsar та співавт. не виявили статистичної різниці в базальних рівнях кортизолу в сироватці крові ($p = 0,383$) між хворими на АД і здоровими дітьми, а індекс SCORAD не корелював із базальними значеннями кортизолу в сироватці крові дітей з АД ($p = 0,06$) [17]. Подібно як і Tehranchinia та співавт. не спостерігали статистичної різниці між пацієнтами з АД і здоровими особами групи контролю щодо рівня базального кортизолу та АКТГ у сироватці крові [18]. В інших дослідженнях було показано, що рівні кортизолу в пацієнтів з АД залежали від тяжкості хвороби і статі пацієнта. Зокрема в ранніх роботах Nutan і співавт. показано, що лише у половини пацієнтів і переважно з тяжким перебігом АД був низький базальний рівень кортизолу [19]. Свого часу Vinnik T. та співавт. показали, що рівень кортизолу в сироватці крові чоловіків з АД був вищим, ніж у жінок, і негативно корелював зі SCORAD [20]. Як бачимо, питання взаємозв'язку ранкової активації ГГН-осі за рівнем кортизолу та проявами АД у підлітків залишаються дискусійними.

У нашому дослідженні вперше в українській когорті підлітків з АД за умов гуманітарних надзвичайних ситуацій оцінено особливості кортизолової реактивності при пробудженні та їхній взаємозв'язок із тяжкістю перебігу АД і свербжем. Отримані

that boys and girls in late adolescence (15–17 years) exhibited higher stress-induced cortisol levels compared with children in late childhood or early adolescence (9–13 years) [13].

Although a number of studies have shown that the effects of chronic stress on the adolescent and adult brain are broadly similar, an important difference has been observed in the reversibility of these effects. In particular, even one month after recovery from chronic adolescent stress, some structural and functional changes such as reduced neurogenesis and impaired synaptic connectivity persist [14]. Thus, the impact of stress on the adolescent brain may be more prolonged compared with that in adults [15].

The data presented above clearly indicate that adolescence is a period of profound changes in hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function and stress responsiveness. During stress, both the HPA axis and the autonomic nervous system are activated. These systems are closely interconnected with the immune system and play a key role in the pathogenesis of stress-induced diseases. Consequently, stress exposure in adolescents may lead to exacerbation of chronic conditions or to the manifestation of disease, particularly in the presence of genetic predisposition.

Among such conditions, the course of atopic dermatitis (AD) in association with epigenetic factors is frequently examined in the scientific literature. Stress-induced immunomodulation is altered in patients with AD, although the precise mechanisms underlying this process remain incompletely understood. Recent studies demonstrate that in patients with AD, psychological stress may impair or blunt HPA axis reactivity while excessively activating the sympathetic nervous system, which in turn may enhance Th2 immune responses and exacerbate allergic disease symptoms. Several studies have investigated «baseline» cortisol levels in patients with allergic disorders compared with non-atopic control groups, yielding variable and inconsistent results.

In particular, a study by Kojima et al. demonstrated that salivary and serum cortisol responses to stress in children with atopic dermatitis (AD) were negatively correlated with disease severity [16]. In contrast, studies by Afsar and colleagues found no statistically significant difference in basal serum cortisol levels ($p = 0.383$) between patients with AD and healthy children, and the SCORAD index did not correlate with basal serum cortisol levels in children with AD ($p = 0.06$) [17]. Similarly, Tehranchinia et al. observed no statistically significant differences between patients with AD and healthy controls in basal serum cortisol and ACTH levels [18]. Other studies have shown that cortisol levels in patients with AD depend on disease severity and sex. Specifically, early work by Nutan et al. reported that only about half of patients predominantly those with severe AD had low basal cortisol levels [19]. Vinnik et al. later demonstrated that serum cortisol levels were higher in men with AD than in women and were negatively correlated with SCORAD scores [20]. Taken together, these findings indicate that the relationship between morning activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, as reflected by cortisol levels, and clinical manifestations of AD in adolescents remains controversial.

In our study, for the first time in a Ukrainian cohort of adolescents with AD living under humanitarian emergency conditions, we assessed cortisol awakening

результати продемонстрували принципову відмінність між групами підлітків з групи ТПО і місцевих мешканців за показниками ГГН осі при збереженні подібної демографічної та клінічної структури вибірки.

Показники C0 достовірно не відрізнялися між групами, що свідчить про відносно схожий базовий рівень кортизолу у стані спокою. Натомість рівні C30 та Δ CAR були значно нижчими у дітей зі статусом ТПО. Зниження реактивності кортизолу на пробудження може вказувати на дисрегуляцію ГГН осі та зменшення адаптивних механізмів відповіді на стрес. Окрім цього, за даними кореляційного аналізу нами виявлено, що зі збільшенням значень Δ CAR оцінка інтенсивності свербіжів за даними ВАШ мала тенденцію до зниження ($r = -0,302$, $p = 0,039$).

Виявлені нами дані узгоджуються з моделлю стрес-індукованого порушення нейроендокринної регуляції у підлітків із хронічними дерматологічними захворюваннями. Зокрема, в одному з останніх наукових досліджень автори порівнювали ступінь стресу та вплив на дерматологічні індекси ЯЖ у пацієнтів з АД і здорових осіб контрольної групи, а також досліджували нейропептиди та нейротрофіни, пов'язані зі стресом, при АД. Результати показали, що всі параметри, за винятком Beck Depression Inventory (психометричний опитувальник Aaron T. Beck, 1961), були вірогідно вищими у пацієнтів з АД порівняно зі здоровими особами групи контролю. А серед клінічних параметрів лише свербіж позитивно корелював зі станом тривоги ($R = 0,573$, $p < 0,05$) і характерною тривожністю ($R = 0,525$, $p < 0,05$). Крім того, кількість та активність нейропептидних Y-позитивних клітин була значно більшою в епідермісі пацієнтів з АД, ніж у здорових осіб. Автори дійшли висновку, що тривога може бути пов'язана з індукуванням свербіжів через нейропептид Y і фактор росту нервів [21].

Доведено, що може існувати непрямої зв'язок між рівнем кортизолу і свербіжем у пацієнтів зі шкірними хворобами. Зокрема, порушення добового ритму кортизолу (наприклад, зниження ранкового піку) може посилювати суб'єктивне відчуття свербіжів, особливо при хронічних захворюваннях шкіри (АД, псоріаз). З одного боку, секреція кортизолу відбувається паралельно з циркадним ритмом: концентрація кортикостероїдів досягає найнижчого рівня ввечері та вночі, що відображає їх протизапальну дію і може призвести до посилення нічного свербіжів [22]. З іншого боку, при хронічному стресі, коли рівні кортизолу можуть бути нижчими за норму (явище «виснаження надниркових залоз») шкіра стає більш реактивною, сухою і чутливою, що може посилювати свербіж і робити його стійким до дії антигістамінних препаратів. Нещодавно була висунута гіпотеза, що після тривалого фізичного та/або психічного стресу вісь ГГН уражується та стає менш чутливою, що призводить до зниження вироблення кортизолу в надниркових залозах [23]. Доказом цього були дослідження Inga Kisieliene та співавт., де показано, що у дітей з тяжким перебігом АД бали за порушеннями сну та оцінці свербіжів були вищими, ніж у дітей з легким і помірним ступенем АД ($p = 0,001$). Середня ранкова концентрація кортизолу в сироватці крові була нижчою у пацієнтів з АД порівняно з контрольною групою ($p = 0,047$) [24]. Дещо раніше Камфферман та співавт. встановили, що у дітей з екземою спостерігалася достовірно більша кількість епізодів свербіжів як під час неспання, так і під час сну,

response characteristics and their association with disease severity and pruritus. The results demonstrated a fundamental difference between internally displaced adolescents and local residents in HPA axis parameters, despite comparable demographic and clinical characteristics of the study groups.

Baseline cortisol levels at awakening (C0) did not differ significantly between groups, indicating a relatively similar resting cortisol state. In contrast, cortisol levels 30 minutes after awakening (C30) and the cortisol awakening response index (Δ CAR) were significantly lower in adolescents with displaced status. Reduced cortisol reactivity upon awakening may reflect HPA axis dysregulation and impaired adaptive stress-response mechanisms. Furthermore, correlation analysis revealed that higher Δ CAR values were associated with a tendency toward lower pruritus intensity as assessed by the visual analogue scale (VAS) ($r = -0.302$, $p = 0.039$).

The data obtained in our study are consistent with the model of stress-induced impairment of neuroendocrine regulation in adolescents with chronic dermatological diseases. In particular, one recent study compared stress levels and their impact on dermatology-related quality-of-life indices in patients with atopic dermatitis (AD) and healthy controls, as well as assessed stress-related neuropeptides and neurotrophins in AD. The results showed that all parameters, except the Beck Depression Inventory (a psychometric questionnaire developed by Aaron T. Beck in 1961), were significantly higher in patients with AD than in healthy controls. Among clinical parameters, only pruritus positively correlated with anxiety state ($R = 0.573$, $p < 0.05$) and trait anxiety ($R = 0.525$, $p < 0.05$). In addition, the number and activity of neuropeptide Y-positive cells were significantly higher in the epidermis of patients with AD compared with healthy individuals. The authors concluded that anxiety may be associated with the induction of pruritus via neuropeptide Y and nerve growth factor pathways [21].

It has been shown that an indirect relationship may exist between cortisol levels and pruritus in patients with skin diseases. In particular, disruption of the circadian rhythm of cortisol secretion (e.g., a reduced morning peak) may enhance the subjective perception of itching, especially in chronic skin conditions such as AD and psoriasis. On the one hand, cortisol secretion follows a circadian rhythm, with corticosteroid concentrations reaching their lowest levels in the evening and at night; this reflects their anti-inflammatory action and may contribute to increased nocturnal pruritus [22]. On the other hand, under chronic stress conditions, when cortisol levels may fall below normal (the so-called «adrenal exhaustion» phenomenon), the skin becomes more reactive, dry, and sensitive, which may exacerbate itching and render it more resistant to antihistamine therapy. A hypothesis has recently been proposed suggesting that prolonged physical and/or psychological stress leads to impairment and reduced sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, resulting in decreased cortisol production by the adrenal glands [23]. Evidence supporting this hypothesis comes from studies by Inga Kisieliene et al., who demonstrated that children with severe AD had higher sleep disturbance scores and pruritus severity compared with those with mild or moderate AD ($p = 0.001$). Mean morning serum cortisol concentrations were lower in patients with AD than in the control group ($p = 0.047$) [24]. Earlier, Kamfferman et al. reported that

а також більша тривалість епізодів свербіжів під час сну порівняно з контрольною групою [25].

У проведеному дослідженні не встановлено статистично значущого взаємозв'язку між рівнем загального сироваткового імуноглобуліну Е (tIgE) та ступенем тяжкості АД у підлітків, які перебували в умовах надзвичайних гуманітарних ситуацій, незалежно від статусу їх попереднього та поточного місця проживання. Необхідно зауважити, що алергічна сенсibiliзація та підвищений рівень tIgE виявляють лише приблизно у половини пацієнтів з АД [26]. Результати більшості досліджень терапевтичних ефектів застосування інгібітора IgE – омалізумабу у пацієнтів з АД теж були непереконливими, що спонукає до думки, що IgE може бути епіфеноменним біомаркером, а не патогенетичним фактором АД [27].

У ранніх роботах К.В. Кох показано, що тяжкість сприйняття стресу та частота стресорів не корелювали з рівнем tIgE у сироватці крові пацієнтів з алергією. У висновку – сироватковий tIgE вважається стабільним показником алергії, на який не впливає стрес [28]. Натомість, Rosalind J. та співавт. показали, що більш високий рівень стресу у батьків/опікунів асоціювався з високим рівнем tIgE (OR, 2.03; 95 % ДІ, 1.1–3.6) у дітей з atopічним профілем від 6 до 18 місяців [29]. Відтак питання надалі залишається відкритим і потребує подальших когортних досліджень [30].

children with eczema experienced a significantly greater number of pruritic episodes during both wakefulness and sleep, as well as longer durations of nocturnal itching episodes, compared with healthy controls [25].

In the present study, no statistically significant association was found between total serum immunoglobulin E (tIgE) levels and AD severity in adolescents living under humanitarian emergency conditions, regardless of their previous or current place of residence. It should be noted that allergic sensitization and elevated tIgE levels are detected in only approximately half of patients with AD [26]. Moreover, the results of most studies evaluating the therapeutic effects of the anti-IgE agent omalizumab in patients with AD have been inconclusive, suggesting that IgE may represent an epiphenomenal biomarker rather than a key pathogenetic factor in AD [27].

In earlier work, K. B. Koh demonstrated that perceived stress severity and stressor frequency did not correlate with serum tIgE levels in patients with allergic diseases, concluding that serum tIgE is a relatively stable marker of allergy that is not influenced by stress [28]. In contrast, Rosalind J. et al. showed that higher parental/caregiver stress levels were associated with elevated tIgE levels (odds ratio 2.03; 95 % CI 1.1–3.6) in children with an atopіc profile aged 6–18 months [29]. Therefore, this issue remains open and warrants further investigation in well-designed cohort studies [30].

ВИСНОВКИ

Наше дослідження продемонструвало, що за умов гуманітарних надзвичайних ситуацій існує зв'язок між ранковою активацією ГГН осі та перебігом АД у дітей підліткового віку. Зменшення кортизолової реакції, яка має потужний протизапальний та імуномодулювальний ефект, може сприяти підтримці хронічного алергічного запалення й обтяженню клінічного перебігу АД.

Відсутність достовірних відмінностей за SCORAD між групами підлітків пояснюється відбором пацієнтів із середньо-тяжким перебігом АД за критеріями включення в дослідження. Проте тенденція до вищих значень SCORAD у підлітків зі статусом ТПО узгоджується із даними щодо нижчої кортизолової реактивності та корелятивного зв'язку з інтенсивністю свербіжів. Це опосередковано підтверджує гіпотезу про стрес-асоційоване погіршення контролю АД. Щодо рівня tIgE, то наші дані узгоджуються з припущенням, що цей показник при АД виступає більше епіфеноменним біомаркером, а не патогенетичним фактором хвороби. Проте даний висновок потребує подальших досліджень.

CONCLUSIONS

Our study demonstrated that, under conditions of humanitarian emergencies, there is an association between morning activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the course of atopіc dermatitis (AD) in adolescents. A reduced cortisol response, which normally exerts potent anti-inflammatory and immunomodulatory effects, may contribute to the persistence of chronic allergic inflammation and to a more severe clinical course of AD.

The absence of statistically significant differences in SCORAD scores between the adolescent groups can be explained by the inclusion criteria, which limited enrollment to patients with moderate AD severity. Nevertheless, the observed trend toward higher SCORAD values among adolescents with internally displaced status is consistent with the findings of reduced cortisol reactivity and its correlational relationship with pruritus intensity. This indirectly supports the hypothesis of stress-associated impairment in AD control. With regard to total serum IgE (tIgE) levels, our data are consistent with the assumption that this parameter in AD represents more of an epiphenomenal biomarker rather than a key pathogenetic factor of the disease. However, this conclusion requires confirmation in further studies.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Vicho-de-la-Fuente N., Martínez-Santos A.E., Rodríguez-González R., Florez Á., Sheaf G., Coyne I. Impact of atopіc dermatitis on adolescents and families: a mixed-method systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2025; Vol. 81, № 8. P. 4360–4387. <https://doi.org/10.1111/jan.16652>
2. Park H., Kim K. Association of perceived stress with atopіc dermatitis in adults: a population-based study in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016; Vol. 13, № 8. P. 760. <https://doi.org/10.3390/ijerph13080760>

REFERENCES

1. Vicho-de-la-Fuente N, Martínez-Santos AE, Rodríguez-González R, Florez Á, Sheaf G, Coyne I. Impact of atopіc dermatitis on adolescents and families: a mixed-method systematic review. *Journal of Advanced Nursing*. 2025;81(8):4360–87. DOI: <https://doi.org/10.1111/jan.16652>
2. Park H, Kim K. Association of perceived stress with atopіc dermatitis in adults: a population-based study in Korea. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2016;13(8):760. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph13080760>

3. Bocheva G., Slominski R.M., Slominski A.T. Neuroendocrine aspects of skin aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; Vol. 20, № 11. P. 2798. <https://doi.org/10.3390/ijms20112798>
4. Williamson S., Merritt J., De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *The British Journal of Dermatology*. 2020; Vol. 182, № 1. P. 47–54. <https://doi.org/10.1111/bjd.17896>
5. Choe S.J., Kim D., Kim E.J., Ahn J.S., Choi E.J., Son E.D., et al. Psychological stress deteriorates skin barrier function by activating 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and the HPA axis. *Scientific Reports*. 2018; Vol. 8, № 1. P. 6334. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24653-z>
6. Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Association between stress and the HPA axis in the atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; Vol. 18, № 10. P. 2131. <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>
7. Molochek N.V., Falalieieva T.M., Tsyriuk O.I. Periods of childhood, their characteristics and features: methodological recommendations. Kyiv: Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv; 2023. URL: <chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeofofohoefgiehjai/index.html>
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний дерматит». Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017. № 1-derma. С. 51–58. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2017/1-derma/pages-51-58/unifikovaniy-klinichniy-protokol-pervinnoyi-vtorinnoyi-specializovanoi-tretinnoyi-visokospecializovanoi-medichnoyi-dopomogi-atopichniiy-dermatit->
9. Herman J.P., McKlveen J.M., Ghosal S., Kopp B., Wulsin A., Makinson R., et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*. 2016; Vol. 6, № 2. P. 603–621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
10. Choudhury S., Blakemore S.J., Charman T. Social cognitive development during adolescence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2006; Vol. 1, № 3. P. 165–174. <https://doi.org/10.1093/scan/nsl024>
11. Romeo R.D. The teenage brain: the stress response and the adolescent brain. *Current Directions in Psychological Science*. 2013; Vol. 22, № 2. P. 140–145. <https://doi.org/10.1177/0963721413475445>
12. Herman J.P., Figueiredo H., Mueller N.K., Ulrich-Lai Y., Ostrander M.M., Choi D.C., et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2003; Vol. 24, № 3. P. 151–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
13. Gunnar M.R., Wewerka S., Frenn K., Long J.D., Griggs C. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. *Development and Psychopathology*. 2009; Vol. 21, № 1. P. 69–85. <https://doi.org/10.1017/S0954579409000054>
14. Leussis M.P., Andersen S.L. Is adolescence a sensitive period for depression? Behavioral and neuroanatomical findings from a social stress model. *Synapse*. 2008; Vol. 62, № 1. P. 22–30. <https://doi.org/10.1002/syn.20462>
15. Eiland L., Ramroop J., Hill M.N., Manley J., McEwen B.S. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; Vol. 37, № 1. P. 39–47. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
16. Kojima R., Matsuda A., Nomura I., Matsubara O., Nonoyama S., Ohya Y., et al. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2013; Vol. 30, № 1. P. 17–22. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01770.x>
17. Afsar F.S., Isleten F., Sonmez N. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010; Vol. 14, № 1. P. 13–18. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09021>
18. Tehranchinia Z., Rahimi H., Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2017; Vol. 7, № 4. P. 25–29. <https://doi.org/10.5826/dpc.0704a07>
19. Nutan, Kanwar A.J., Bhansali A., Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011; Vol. 77, № 3. P. 288–293. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.79697>
20. Vinnik T., Kreinin A., Abildinova G., Batpenova G., Kirby M., Pinhasov A. Biological sex and IgE sensitization influence severity of depression and cortisol levels in atopic dermatitis. *Dermatology*. 2020; Vol. 236, № 4. P. 336–344. <https://doi.org/10.1159/000504388>
21. Kiebert G., Sorensen S.V., Revicki D., Fagan S.C., Doyle J.J., Cohen J., et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International Journal of Dermatology*. 2002; Vol. 41, № 3. P. 151–158. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x>
22. Podder I., Mondal H., Kroumpouzos G. Nocturnal pruritus and sleep disturbance associated with dermatologic disorders in adult patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2021; Vol. 7, № 4. P. 403–410. <https://doi.org/10.1016/j.iwd.2021.02.010>
3. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine aspects of skin aging. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2798. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112798>
4. Williamson S, Merritt J, De Benedetto A. Atopic dermatitis in the elderly: a review of clinical and pathophysiological hallmarks. *The British Journal of Dermatology*. 2020;182(1):47–54. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.17896>
5. Choe SJ, Kim D, Kim EJ, Ahn JS, Choi EJ, Son ED, et al. Psychological stress deteriorates skin barrier function by activating 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and the HPA axis. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6334. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24653-z>
6. Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Association between stress and the HPA axis in the atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(10):2131. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102131>
7. Molochek NV, Falalieieva TM, Tsyriuk OI. Periods of childhood, their characteristics and features: methodological recommendations. Kyiv: Educational and Scientific Center "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv; 2023. URL: <chrome-extension://mhjfbmdgcfjbbpaeofofohoefgiehjai/index.html>
8. Unified clinical protocol of primary, secondary and tertiary medical care "Atopic dermatitis". *Clinical Immunology. Allergy. Infectology*. 2017;1-derma:51–8. (in Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2017/1-derma/pages-51-58/unifikovaniy-klinichniy-protokol-pervinnoyi-vtorinnoyi-specializovanoi-tretinnoyi-visokospecializovanoi-medichnoyi-dopomogi-atopichniiy-dermatit->
9. Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(2):603–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
10. Choudhury S, Blakemore SJ, Charman T. Social cognitive development during adolescence. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2006;1(3):165–74. DOI: <https://doi.org/10.1093/scan/nsl024>
11. Romeo RD. The teenage brain: the stress response and the adolescent brain. *Current Directions in Psychological Science*. 2013;22(2):140–5. DOI: <https://doi.org/10.1177/0963721413475445>
12. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, et al. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2003;24(3):151–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2003.07.001>
13. Gunnar MR, Wewerka S, Frenn K, Long JD, Griggs C. Developmental changes in hypothalamus-pituitary-adrenal activity over the transition to adolescence: normative changes and associations with puberty. *Development and Psychopathology*. 2009;21(1):69–85. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954579409000054>
14. Leussis MP, Andersen SL. Is adolescence a sensitive period for depression? Behavioral and neuroanatomical findings from a social stress model. *Synapse*. 2008;62(1):22–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/syn.20462>
15. Eiland L, Ramroop J, Hill MN, Manley J, McEwen BS. Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(1):39–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
16. Kojima R, Matsuda A, Nomura I, Matsubara O, Nonoyama S, Ohya Y, et al. Salivary cortisol response to stress in young children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(1):17–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01770.x>
17. Afsar FS, Isleten F, Sonmez N. Children with atopic dermatitis do not have more anxiety or different cortisol levels compared with normal children. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010;14(1):13–18. DOI: <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09021>
18. Tehranchinia Z, Rahimi H, Lotfi S. Basal serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in patients with atopic dermatitis. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2017;7(4):25–29. DOI: <https://doi.org/10.5826/dpc.0704a07>
19. Nutan, Kanwar AJ, Bhansali A, Parsad D. Evaluation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with atopic dermatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011;77(3):288–93. DOI: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.79697>
20. Vinnik T, Kreinin A, Abildinova G, Batpenova G, Kirby M, Pinhasov A. Biological sex and IgE sensitization influence severity of depression and cortisol levels in atopic dermatitis. *Dermatology*. 2020;236(4):336–44. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504388>
21. Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, Fagan SC, Doyle JJ, Cohen J, et al. Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life. *International Journal of Dermatology*. 2002;41(3):151–8. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01436.x>
22. Podder I, Mondal H, Kroumpouzos G. Nocturnal pruritus and sleep disturbance associated with dermatologic disorders in adult patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2021;7(4):403–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iwd.2021.02.010>

23. Estefan J., Ferreira D.C., Cavalcante F.S., Dos Santos K.R.N., Ribeiro M. Investigation of possible relationship between atopic dermatitis and salivary biomarkers, stress, and sleep disorders. *World Journal of Clinical Cases*. 2023; Vol. 11, № 17. P. 3958–3966. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i17.3958>
24. Kisieliene I., Aukstuolyte B., Mainelis A., Rudzeviciene O., Bylaite-Bucinskiene M., Wollenberg A. Associations between atopic dermatitis and behavior difficulties in children. *Medicina*. 2024; Vol. 60, № 3. P. 492. <https://doi.org/10.3390/medicina60030492>
25. Camfferman D., Short M.A., Kennedy J.D., Gold M., Kohler M., Lushington K. Thermoregulation, scratch, itch and sleep deficits in children with eczema. *Sleep Medicine*. 2016; Vol. 25. P. 145–150. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.011>
26. Platzer B., Stout M., Fiebiger E. Functions of dendritic-cell-bound IgE in allergy. *Molecular Immunology*. 2015; Vol. 68, № 2 Pt A. P. 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.05.016>
27. Wollenberg A., Thomsen S.F., Lacour J.P., Jaumont X., Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: a review of the existing evidence. *The World Allergy Organization Journal*. 2021; Vol. 14, № 3. P. 100519. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>
28. Koh K.B., Hong C.S. The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma. *Yonsei Medical Journal*. 1993; Vol. 34, № 2. P. 166–174. <https://doi.org/10.3349/ymj.1993.34.2.166>
29. Wright R.J., Finn P., Contreras J.P., Cohen S., Wright R.O., Staudenmayer J., et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; Vol. 113, № 6. P. 1051–1057. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.032>
30. Зубченко С. О. Атопічний дерматит: пошук підходів до підвищення ефективності симптоматичної терапії. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2024. № 5–6. С. 22–28. URL: [https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/5-6\(154-155\)/kiai24_5-6_22-28.pdf](https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/5-6(154-155)/kiai24_5-6_22-28.pdf)
23. Estefan J., Ferreira DC, Cavalcante FS, Dos Santos KRN, Ribeiro M. Investigation of possible relationship between atopic dermatitis and salivary biomarkers, stress, and sleep disorders. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(17):3958–66. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i17.3958>
24. Kisieliene I, Aukstuolyte B, Mainelis A, Rudzeviciene O, Bylaite-Bucinskiene M, Wollenberg A. Associations between atopic dermatitis and behavior difficulties in children. *Medicina*. 2024;60(3):492. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60030492>
25. Camfferman D, Short MA, Kennedy JD, Gold M, Kohler M, Lushington K. Thermoregulation, scratch, itch and sleep deficits in children with eczema. *Sleep Medicine*. 2016;25:145–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.011>
26. Platzer B, Stout M, Fiebiger E. Functions of dendritic-cell-bound IgE in allergy. *Molecular Immunology*. 2015;68(2 Pt A):116–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.05.016>
27. Wollenberg A, Thomsen SF, Lacour JP, Jaumont X, Lazarewicz S. Targeting immunoglobulin E in atopic dermatitis: a review of the existing evidence. *The World Allergy Organization Journal*. 2021;14(3):100519. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100519>
28. Koh KB, Hong CS. The relationship of stress with serum IgE level in patients with bronchial asthma. *Yonsei Medical Journal*. 1993;34(2):166–74. DOI: <https://doi.org/10.3349/ymj.1993.34.2.166>
29. Wright RJ, Finn P, Contreras JP, Cohen S, Wright RO, Staudenmayer J, et al. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(6):1051–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.03.032>
30. Zubchenko SO. Atopic dermatitis: search for approaches to improve the effectiveness of symptomatic therapy. *Clinical Immunology. Allergy. Infectology*. 2024;5–6:22–28. (in Ukrainian). URL: [https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/5-6\(154-155\)/kiai24_5-6_22-28.pdf](https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/5-6(154-155)/kiai24_5-6_22-28.pdf)

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Одноцентровий характер (Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» МОЗ України), однак з включенням дітей з різних областей України, не дає підстав для причинних висновків. Розмір і склад вибірки [50 підлітків з АД віком 12–18 років, значення SCORAD яких складало від 20 до 40 балів] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, зовнішньої валідації та дотримання Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Limitations of the study

The authors acknowledge that the present study has limitations related to its design and implementation. The single-center nature of the study (National Children's Specialized Hospital «Okhmatdyt» Ministry of Health of Ukraine), despite the inclusion of children from different regions of Ukraine, does not allow for causal inferences. The sample size and composition (50 adolescents with atopic dermatitis aged 12–18 years, with SCORAD scores ranging from 20 to 40) limit the precision of the estimates and the generalizability of the findings, taking into account the specific characteristics of patient referral pathways and healthcare practices in Ukraine. Therefore, the conclusions are context-dependent and require confirmation through prospective multicenter studies, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP) standards.

Перспективи подальших досліджень

У перспективі планується розширити розмір вибірки з включенням кількох центрів дослідження. Також планується вивчення довготривалих змін активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та їхнього зв'язку з клінічними, імунологічними та психоемоційними показниками перебігу атопічного дерматиту у підлітків в умовах тривалих гуманітарних ситуацій.

Prospects for further research

In the future, the sample size is planned to be expanded through the inclusion of multiple study centers. Further research will also focus on investigating long-term changes in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and their associations with clinical, immunological, and psychoemotional parameters of atopic dermatitis in adolescents under conditions of prolonged humanitarian emergencies.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось із використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних

Ethics statement

The authors of the manuscript consciously certify that the study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. 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 subjects, the European Society Directive 86/609 on the participation of humans in biomedical research,

дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та академічної доброчесності Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України (протокол 6/16 від 28.06.2024 р.).

as well as the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. Informed consent to participate in the study was obtained from all participants after providing them with clear, complete and accessible information about the purpose, design and methodology of the study, its potential risks, expected benefits and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent document. The study was approved by the Commission on Ethics and Academic Integrity of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine (protocol 6/16 dated 06/28/2024). Informed consent was signed with all patients in the study groups.

Використання штучного інтелекту

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

Use of generative artificial intelligence

The authors of this manuscript declare that no generative artificial intelligence tools or services were used in the research, writing, or preparation of this manuscript to perform any of the tasks defined in the Taxonomy of Generative Artificial Intelligence Delegation of Tasks (GAIDeT, 2025). All stages of the work, including study conceptualization, data collection, analysis, interpretation, manuscript drafting, and final editing, were carried out exclusively by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

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 (анамнез-опитувальник, шкали оцінювання: SCORAD, ВАШ), лабораторні результати, протоколи та отримані кількісні характеристики. Всі матеріали збережені в архіві дослідницької групи та можуть бути надані за обґрунтованим запитом до автора-кореспондента, з урахуванням вимог конфіденційності та етичних норм.

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously declare that the work uses the results of their own clinical studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include generalized patient indicators (history questionnaire, assessment scales: SCORAD, VAS), 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 the requirements of confidentiality and ethical norms.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не отримувало фінансування від будь-яких організацій чи установ.

Funding information

This study did not receive any funding from organizations or institutions

Подяка

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

Acknowledgments

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Лейчак Богдан Едуардович – аспірант кафедри педіатрії, дитячих інфекційних захворювань, алергології та імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;
e-mail: leychakb@ukr.net
тел.: +38 (044) 205-49-67

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

Шарикадзе Олена Вікторівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lieichak Bohdan Eduardovich – Postgraduate student of the Department of Pediatrics, Children's Infectious Diseases, Allergology and Immunology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: leychakb@ukr.net
mob.: +38 (044) 205-49-67

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

Sharikadze Olena Viktorivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Medical Faculty of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine; 9 Dorohozytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;
e-mail: sharikadzelena@gmail.com

е-mail: sharikadzelena@gmail.com

моб.: +38 (044) 205-49-67

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

Зубченко Світлана Олександрівна – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної імунології та алергології Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Україна, 79010;

е-mail: svitlanazu@gmail.com

моб.: +38 (067) 670-66-43

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

моб.: +38 (044) 205-49-67

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

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

е-mail: svitlanazu@gmail.com

моб.: +38 (067) 670-66-43

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
18.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
23.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-03>
УДК 616.72-002-085.27:[612.017+576.32].36



Зміни маркерів клітинного імунітету та апоптозу у хворих на остеоартрит на тлі базисної терапії з урахуванням стадії хвороби

Голуб О. І., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Летяго Г. В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Віннікова Н. В., <https://orcid.org/0000-0003-2598-4264>, e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
Чернуський В. Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

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

Changes in cellular immunity and apoptosis markers in patients with osteoarthritis during basic therapy considering the stage of the disease

Golub O. I., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Letyago H. V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Vinnikova N. V., <https://orcid.org/0000-0003-2598-4264>, e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

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

Ключові слова:

остеоартрит, базисна терапія, каспази, апоптоз, лімфоцити.

Для кореспонденції:

Чернуський В'ячеслав Григорович
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua

© Голуб О. І., Летяго Г. В.,
Віннікова Н. В., Чернуський В. Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. У патогенезі остеоартриту провідну роль відіграють хронічне запалення та апоптоз хондроцитів і клітин синовіальної оболонки. Дисрегуляція FAS/FASL-сигнального шляху, TNF- α -залежних реакцій та каспаз-залежних механізмів сприяє прогресуванню дегенеративних змін і формуванню аутоімунного компонента захворювання. Необхідність подальшого вивчення ключових маркерів клітинного імунітету та апоптозу на тлі лікування зумовлена тим, що вплив сучасної терапії на імунопатологічні процеси і апоптоз остаточно не встановлена.

Мета роботи – оцінити зміни маркерів клітинного імунітету та апоптозу у хворих на остеоартрит залежно від стадії захворювання при застосуванні препаратів базисної терапії.

Матеріали та методи. Обстежено 117 хворих віком 19–65 років із остеоартритом (МКХ-10: M17.4, M17.5), які склали 4 групи залежно від втрати хрящової тканини: I стадія (до 10%) – 23 пацієнти, II (10–25%) – 36 пацієнтів; III (25–50%) – 34 пацієнти; IV (> 50%) – 24 пацієнти. У всіх пацієнтів визначали субпопуляції лімфоцитів периферичної крові (CD_3^+ ; CD_4^+ ; CD_8^+ ; CD_{16}^+ ; CD_{22}^+), а також показники апоптозу: CD_{95} , FASL (CD_{178}), Annexin V, каспази-1 (EC 3.4.22.34), каспази-8 (EC 3.4.22.61) і каспази-3 (EC 3.4.22.56). Рівні апоптичних маркерів оцінювали методом ІФА відповідно до стандартних протоколів. Базисна терапія включала нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, еторикоксид, целекоксид, напроксен), а також симптом-модифікувальні засоби (глюкозамін, хондроїтин) згідно з рекомендаціями ESCEO.

Результати. Встановлено зниження CD_3^+ , підвищення CD_4^+ , зменшення CD_8^+ та активацію NK-клітин (CD_{16}^+). Рівні CD_{22}^+ , CD_{95} , FASL, Annexin V та каспази-1, каспази-8, каспази-3 наростали відповідно до стадії дегенерації хряща, що свідчило про посилення каспаз-залежного апоптозу та аутоімунної складової.

Висновки. У хворих на остеоартрит прогресування дегенеративних змін супроводжується підвищенням цитотоксичності лімфоцитів і активацією апоптозу, що зберігається після базисної терапії. Це вказує на обмежений вплив стандартних терапевтичних схем на імунні механізми та обґрунтовує необхідність включення імуномодулювальних засобів у комплексне лікування остеоартриту.

Для цитування:

Голуб О. І., Летяго Г. В., Віннікова Н. В., Чернуський В. Г. Зміни маркерів клітинного імунітету та апоптозу у хворих на остеоартрит на тлі базисної терапії з урахуванням стадії хвороби. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 203–213. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-03>

Keywords:

osteoarthritis, basic therapy, caspases, apoptosis, lymphocytes.

For correspondence:

Chernusky Viacheslav Hryhorovych
V. N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua

© Golub O. I., Letiaho H. V.,
Vinnikova N. V., Chernusky V. H., 2025

ABSTRACT

Background. Chronic inflammation and the apoptosis of chondrocytes and synovial cells play a leading role in the pathogenesis of osteoarthritis. Dysregulation of the FAS/FASL signaling pathway, TNF- α -dependent reactions, and caspase-dependent mechanisms contributes to the progression of degenerative changes and the development of an autoimmune component of the disease. The need for further study of key markers of cellular immunity and apoptosis during treatment is driven by the fact that the impact of modern therapy on immunopathological processes and apoptosis has not yet been fully established.

Purpose – to assess changes in markers of cellular immunity and apoptosis in patients with osteoarthritis depending on the stage of the disease when using basic therapy drugs.

Materials and Methods. The study involved 117 patients aged 19–65 years with osteoarthritis (ICD-10: M17.4, M17.5). Participants were divided into four groups based on the extent of cartilage tissue loss: stage 1 (up to 10%) – 23 patients; stage 2 (10–25%) – 36 patients; stage 3 (25–50%) – 34 patients; and stage 4 (> 50%) – 24 patients. Peripheral blood lymphocyte subpopulations (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+) were determined in all patients, along with apoptosis markers: CD_{95}^+ , FASL (CD_{178}), Annexin V, caspase-1 (EC 3.4.22.34), caspase-8 (EC 3.4.22.61), and caspase-3 (EC 3.4.22.56). Apoptotic marker levels were assessed via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) according to standard protocols. Basic therapy included non-steroidal anti-inflammatory drugs (diclofenac, etoricoxib, celecoxib, naproxen) and symptom-modifying agents (glucosamine, chondroitin) in accordance with ESCEO recommendations.

Results. A decrease in CD_3^+ levels, an increase in CD_4^+ , a reduction in CD_8^+ , and the activation of NK cells CD_{16}^+ were established. The levels of CD_{22}^+ , CD_{95} , FASL, Annexin V, as well as caspase-1, caspase-8, and caspase-3, increased in correlation with the stage of cartilage degeneration. These findings indicated an intensification of caspase-dependent apoptosis and the autoimmune component of the disease.

Conclusions. In patients with osteoarthritis, the progression of degenerative changes is accompanied by increased lymphocyte cytotoxicity and the activation of apoptosis, both of which persist following basic therapy. This indicates the limited impact of standard therapeutic regimens on immune mechanisms and justifies the necessity of incorporating immunomodulating agents into the complex treatment of osteoarthritis.

For citation:

Golub OI, Letiaho HV, Vinnikova N. V., Chernusky VH. Changes in cellular immunity and apoptosis markers in patients with osteoarthritis during basic therapy considering the stage of the disease. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):203–213. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-03>

ВСТУП

За сучасними уявленнями, у розвитку остеоартрит (ОА) провідну роль відіграє хронічне запалення клітинно-тканинних структур суглобового хряща й синовіальної оболонки, у патогенезі якого важливе місце займають імунні порушення [1, 2, 3]. Останніми роками дедалі більшого значення надають дисрегуляції фізіологічного процесу апоптозу хондроцитів та клітин синовіальної оболонки. Ключовими факторами цього процесу є тип задіяних рецепторів (FAS-сімейство, рецептори фактора некрозу пухлини – ФНП), особливості активації/інактивації каскадів апоптозу та вид клітин, що зазнають апоптичних змін (лімфоцити, хондроцити, синовіальні фібробласти) [4, 5, 6, 7].

У процесі апоптозу беруть участь численні білки, які умовно поділяють на дві функціональні групи: тригери, що ініціюють проапоптичний сигнал (білки сімейства ФНП, T- і B-клітинні рецептори, гормональні рецептори); модулятори, що забезпечують трансдукцію сигналу запрограмованої загибелі та активацію каспазного каскаду [7, 8]. Каспази – це цистеїнозалежні ендопroteази, які синтезуються у вигляді неактивних зимогенів. Після активації вони димеризуються і каталізують розщеплення білків у місцях, що містять аспарагінову кислоту, що й визначило походження терміна

INTRODUCTION

According to modern concepts, the development of osteoarthritis (OA) is driven by chronic inflammation of the cellular and tissue structures of the articular cartilage and the synovial membrane, in the pathogenesis of which immune disorders play a crucial role [1, 2, 3]. In recent years, increasing importance has been attributed to the dysregulation of physiological apoptosis in chondrocytes and synovial cells. The key factors in this process include the type of receptors involved (the FAS family, tumor necrosis factor (TNF) receptors), the specific activation or inactivation of apoptotic cascades, and the type of cells undergoing apoptotic changes (lymphocytes, chondrocytes, and synovial fibroblasts) [4, 5, 6, 7].

Numerous proteins are involved in the process of apoptosis, which are conventionally divided into two functional groups: triggers that initiate the pro-apoptotic signal (TNF family proteins, T- and B-cell receptors, hormonal receptors); and modulators that provide the transduction of the programmed cell death signal and the activation of the caspase cascade [7, 8]. Caspases are cysteine-dependent endoproteases synthesized as inactive zymogens. Upon activation, they dimerize and catalyze protein cleavage at sites containing aspartic acid, which defines the origin of the term

(Cys + Asp + protease = CASPASE). За функціональними властивостями їх поділяють на:

1. індуктори апоптозу (каспази 8 і 9);
2. ефектори (каспази 3, 6 і 7);
3. прозапальні каспази (1, 4, 5 і 12L).

Активация каспазного каскаду розпочинається з включення каспаз-8 та/або -9, після чого відбувається послідовне «доміно»-подібне активування інших ферментів. Каспаза-2 посідає проміжне положення, оскільки може діяти як індуктор, так і як ефектор, а також виступати мішенню для каспаз-3 і -8, що сприяють вивільненню цитохрому С [5, 6, 7, 8]. Виділяють три основні шляхи ініціації апоптозу. Перший пов'язаний із взаємодією індуктора апоптозу зі специфічними рецепторами: активація каспази-8 при взаємодії FAS-ліганду з FAS-рецептором. Другий – активація каспази-9 та утворення гетеродимерів із білків сімейства Bcl-2. Третій шлях через серинову протеїназу – гранзим В. Цей шлях активації апоптозу здійснюється цитотоксичними Т-лімфоцитами та НК-клітинами (CD₁₆⁺), які секретиують ці ферменти. Важливо, що FAS-опосередкований шлях може перехрещуватися з мітохондріальним та бути пов'язаним з ліпідним шляхом апоптозу клітин суглобового хряща й синовіальної оболонки [13, 14, 15, 16].

Таким чином, апоптоз є багатофазним процесом, який може індукуватися широким спектром поліетіологічних чинників, зокрема й лікарськими засобами, що входять до сучасних європейських рекомендацій ESCEO щодо лікування ОА: нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди. Попри наявні рекомендації щодо лікування ОА, існує недостатня кількість робіт, які б системно оцінювали вплив запропонованої ESCEO медикаментозної терапії (базисної) на маркери апоптозу, ключові ланки клітинного імунітету, прозапальні каспази, FAS/FASL-залежні механізми. Отже, виникає потреба у поглибленому вивченні модифікації імунопатологічних процесів при ОА та можливості використання маркерів апоптозу як інструментів діагностики залежно від стадії дегенерації суглобового хряща на тлі базисної терапії, що і обумовлює актуальність нашого дослідження.

Мета роботи – оцінити зміни маркерів клітинного імунітету та апоптозу у хворих на остеоартрит залежно від стадії захворювання при застосуванні препаратів базисної терапії.

(Cys + Asp + protease = CASPASE). Based on their functional properties, they are classified into:

1. apoptosis initiators (caspases 8 and 9);
2. effectors (caspases 3, 6, and 7);
3. pro-inflammatory caspases (1, 4, 5, and 12L).

The activation of the caspase cascade begins with the recruitment of caspase-8 and/or caspase-9, followed by a sequential "domino-like" activation of other enzymes. Caspase-2 occupies an intermediate position, as it can act as both an initiator and an effector, while also serving as a target for caspase-3 and -8, which facilitate the release of cytochrome C [5, 6, 7, 8]. Three main pathways of apoptosis initiation are distinguished. The first is associated with the interaction between an apoptosis inducer and specific receptors: the activation of caspase-8 through the binding of the FAS ligand to the FAS receptor. The second involves the activation of caspase-9 and the formation of heterodimers from the Bcl-2 family proteins. The third pathway occurs via serine proteinase granzyme B. This activation pathway is mediated by cytotoxic T-lymphocytes and NK cells (CD₁₆⁺), which secrete these enzymes. Importantly, the FAS-mediated pathway can cross-talk with mitochondrial pathway and may be linked to the lipid-mediated apoptosis pathway of articular cartilage cells and the synovial membrane [13, 14, 15, 16].

In summary, apoptosis is a multiphase process that can be induced by a wide spectrum of polyetiological factors, including pharmacological agents such as non-steroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids, which are part of the current European ESCEO recommendations for the treatment of OA. Despite existing guidelines for OA management, there remains an insufficient number of studies systematically evaluating the impact of ESCEO-proposed drug therapy (basic therapy) on markers of apoptosis, key components of cellular immunity, pro-inflammatory caspases, and FAS/FASL-dependent mechanisms. Consequently, there is a need for an in-depth study of the modification of immunopathological processes in OA and the potential use of apoptosis markers as diagnostic tools relative to the stage of articular cartilage degeneration during basic therapy. This necessity determines the relevance and timeliness of our study.

Objective – to assess changes in markers of cellular immunity and apoptosis in patients with osteoarthritis depending on the stage of the disease when using basic therapy drugs.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено дослідження у 117 пацієнтів віком від 19 до 65 років (середній вік становив 44,36 роки), які перебували на стаціонарному лікуванні у Artz Clinic м. Харків з приводу загострення ОА колінного суглоба. Серед них були 70 жінок (59,83%) та 47 чоловіків (40,17%). Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10, код M17.4, M17.5). Контрольну групу склали 25 здорових осіб відповідного віку.

Усі пацієнти були розподілені на досліджувані групи відповідно до класифікації Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI), залежно від обсягу (%) дегенеративних змін у суглобовому хрящі: I стадія (до 10 %) – 23 пацієнти; II стадія

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

A study was conducted on 117 patients aged 19 to 65 years (average age was 44.36 years), who were receiving inpatient treatment at Artz Clinic in Kharkiv for exacerbation of knee OA.

The study group consisted of 70 women (59.83%) and 47 men (40.17%). The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10, code M17.4, M17.5). The control group consisted of 25 corresponding age group. All patients were divided into study groups according to Osteoarthritis Research Society International (OARSI) classification, based on the volume (%) of degenerative changes in the articular cartilage: stage 1 (up to 10%) – 23 patients; stage 2 (10–25%) – 36 patients; stage 3 (25–50%) – 34 patients;

(10–25 %) – 36 пацієнтів; III стадія (25–50 %) – 34 пацієнти; IV стадія (> 50 %) – 24 пацієнти.

Згідно з алгоритмом ESCEO, усі хворі отримували базисну терапію, що включала препарати SYSADOA (симптом-модифікувальні засоби уповільненої дії з хондропротективною активністю): комбінований препарат з глюкозаміном (250 мг), хондроїтином (200 мг) та ібупрофеном (100 мг) – по 2 капсули 3 рази на день після їжі протягом 10–20 днів; надалі – препарат із глюкозаміном (500 мг) та хондроїтином (400 мг) по 1 капсулі 2 рази на день. Препарати застосовували незалежно від стадії дегенерації суглобового хряща.

До складу терапії також входили нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які призначали курсами, враховуючи рекомендовану тривалість застосування (целекоксиб 200 мг/день; еторикоксиб 60 мг/день; диклофенак натрію 150 мг/день; напроксен 500 мг/день). Загальна тривалість застосування НПЗП складала 1–1,5 міс. Маркери клітинного імунітету та апоптозу оцінювали на початку лікування та через півроку.

Фенотиповий склад лімфоцитів периферичної крові визначали на проточному цитометрі FACS Calibur (Becton Dickinson, США) з використанням моноклональних антитіл до CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+ та програмного забезпечення MultiSET [9, 10].

Маркери апоптозу включали клітинний рецептор смерті CD_{95} (APO-1, FAS) та його ліганд FASL (CD_{178} , APO-1L), Caspase-1 (ICE, IL-1 β Converting Enzyme, EC 3.4.22.62), білок Annexin V, Caspase-3 (EC 3.4.22.56) і Caspase-8 (EC 3.4.22.61) у сироватці крові. Визначення проводили методом ELISA (Human FAS Ligand ELISA, Bender Med Systems GmbH, Austria) на автоматичному імуноферментному аналізаторі Coda (Bio-Rad Laboratories, USA) [9, 10].

Забір крові проводили вранці наступного дня після госпіталізації пацієнта до стаціонару, через 12–18 годин після їжі в об'ємі 10 мл у стерильні пробірки типу «Еппендорф».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням IBM SPSS Statistics 22 із визначенням абсолютної величини та її похибки ($M \pm m$, абс. од.). Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стюдента.

Пацієнти були поінформовані щодо цілей дослідження та надали свою поінформовану згоду. Дослідження проведено з урахуванням основних положень і відповідно до етичних та морально-правових вимог Статуту Української асоціації з біоетики та нормам GCP і GLP, принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини. Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленій роботі, були ухвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені з письмовою згодою і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО) та відповідно до чинного в Україні законодавства.

and stage 4 (> 50%) – 24 patients. According to the ESCEO algorithm, all patients received basic therapy, which included SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis) with chondroprotective activity: a combination drug containing glucosamine (250 mg), chondroitin (200 mg), and ibuprofen (100 mg) – 2 capsules 3 times daily after meals for 10–20 days; followed by a formulation of glucosamine (500 mg) and chondroitin (400 mg) at 1 capsule twice daily. These drugs were used regardless of the degree of the stage of cartilage degeneration. Therapy also included non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used in courses according to recommended durations (celecoxib 200 mg/day; etoricoxib 60 mg/day; diclofenac sodium 150 mg/day; naproxen 500 mg/day). The total duration of NSAID using was 1–1.5 months. Markers of cellular immunity and apoptosis were assessed before treatment and after six months. The phenotypic composition was studied by the method of flow cytometry FACS Calibur flow cytometer (Becton Dickinson, USA) with monoclonal antibodies to (CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{16}^+ , CD_{22}^+), and MultiSET software [9, 10]. Apoptosis markers included the cell death receptor CD_{95} (APO-1, FAS) and its ligand FASL (CD_{178} , APO-1L), Caspase-1 (ICE, IL-1 β Converting Enzyme, EC 3.4.22.62), Annexin V, Caspase-3 (EC 3.4.22.56), and Caspase-8 (EC 3.4.22.61) in the blood serum. Concentrations were determined by ELISA (Human FAS Ligand ELISA, Bender Med Systems GmbH, Austria) on Coda automated enzyme immunoassay analyzer (Bio-Rad Laboratories, USA) [9, 10].

Blood samples (10 ml) were collected in the morning on the day after admission, 12–18 hours post-meal, into sterile Eppendorf tubes.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 22, calculating the absolute values and their standard errors ($M \pm m$). The significance of the results was determined using Student's t-test.

Patients were informed of the study objectives and provided informed consent. The study was conducted in accordance with the ethical and legal requirements of the Ukrainian Association of Bioethics, GCP and GLP standards, the principles of the Declaration of Helsinki, and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine. The examination methods and therapeutic and diagnostic measures used in the presented work were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/3 dated 13.12.2023) and were carried out with written consent and in accordance with the principles of bioethics with respect for human rights (Declaration of Helsinki "Ethical Principles of Medical Research Involving Humans" and "Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO) and in accordance with the legislation in force in Ukraine.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Встановлено, що у хворих на ОА відзначаються порушення в системі клітинного імунітету, представлені в табл. 1.

It has been established that patients with OA exhibit disturbances in the cellular immune system, presented in Table 1.

Таблиця 1. Показники маркерів клітинного імунітету у хворих на остеоартрит у періоді загострення захворювання залежно від стадії дегенерації суглобового хряща до та після проведення базисної терапії ($M \pm m$)
Table 1. Indicators of cellular immunity markers in patients with osteoarthritis during the period of exacerbation of the disease depending on the stage of articular cartilage degeneration before and after basic therapy ($M \pm m$)

Стадія об'єму дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number of patients	Показники клітинного імунітету до та після проведеної терапії Cellular immunity indicators before and after therapy	CD ₃ ⁺ , %	CD ₄ ⁺ , %	CD ₈ ⁺ , %	CD ₁₆ ⁺ , %	CD ₂₂ ⁺ , %
Стадія 1 (< 10%) Stage 1 (< 10%)	23	до / before	59,5±1,86 ^a	49,3±2,36 ^a	26,8±1,63	14,2±1,28 ^a	24,6±1,42
		після / after	63,4±2,17	54,5±2,16	24,9±1,34	12,3±1,14 [#]	23,4±1,28
Стадія 2 (10-25%) Stage 2 (10-25%)	36	до / before	47,8±3,23 ^{*a}	52,8±2,32 ^a	21,3±1,57	19,8±1,46	27,3±1,53
		після / after	56,5±2,25 [#]	58,4±2,18 [#]	19,4±1,26 [#]	17,3±1,26	24,2±1,34
Стадія 3 (25-50%) Stage 3 (25-50%)	34	до / before	40,4±3,12 [*]	59,3±3,17 [*]	18,7±1,47 [*]	22,7±1,63 [*]	29,6±1,47 ^{*a}
		після / after	44,6±2,48	63,7±2,35 [#]	14,6±1,18 [#]	19,6±1,42	25,7±1,56
Стадія 4 (> 50%) Stage 4 (> 50%)	24	до / before	34,3±3,24 [*]	64,2±3,18 [*]	13,2±1,29 [*]	28,9±1,53 ^{*a}	32,3±1,85 ^{*a}
		після / after	36,7±2,39 [#]	67,2±3,14 [#]	12,4±1,42 [#]	24,7±1,48 [#]	26,9±1,62
Здорові донори Healthy donors	25	–	68,9±2,43	45,6±1,87	29,5±1,16	12,4±1,2	22,3±1,3

Примітки / Notes:

* – відмінності у показниках до терапії порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$)

α – відмінності у показниках до та після проведення базисної терапії ($p < 0,05$)

– відмінності у показниках після проведення базисної терапії порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$)

1. * – differences in parameters before therapy compared with healthy controls ($p < 0.05$)

2. α – differences in parameters before and after baseline therapy ($p < 0.05$)

3. # – differences in parameters after baseline therapy compared to healthy controls ($p < 0.05$)

Дослідження показало, що у хворих на ОА відбуваються зміни у Т-клітинній ланці імунітету. В першу чергу це стосується CD₃⁺, які відображають загальну кількість Т-клітин, що здатні забезпечувати клітинний імунітет. Так, рівень CD₃⁺ до проведення базисної терапії прогресивно знижувався від 1-ї до 4-ї стадії ОА ($p < 0,05$). Показано, що після курсу лікування лише при першій стадії ОА відбулося відновлення цього показника до значень групи контролю. При інших стадіях захворювання визначалося певне недостовірне зростання CD₃⁺ порівняно із значеннями до лікування. Про наявність активного запального процесу та прогресування свідчили показники CD₄⁺ Т-лімфоцитів. Так, при наростанні стадії процесу CD₄⁺ зростали ($p < 0,05$) та достовірно не змінювалися на тлі проведеного лікування, що підтверджувало подовження низькоінтенсивного запалення, незважаючи на отриману терапію. Коливань зазнав і вміст CD₈⁺ Т-лімфоцитів (цитотоксичних Т-лімфоцитів), які безпосередньо беруть участь в агресивних процесах з боку імунної системи до хрящової тканини. Так, визначено, що з прогресуванням ОА CD₈⁺ Т-лімфоцитів знижується ($p < 0,05$), що вказує на реалізацію ними кілерних властивостей, причому медикаментозна терапія також достовірно не вплинула на їх рівень. CD₁₆⁺, які можна вважати маркером процесу деградації, прогресивно зростали від 1-ї до 4-ї стадії ОА, достовірно на 3-й та 4-й стадіях ($p < 0,05$). Проведена терапія достовірно вплинула на рівень CD₁₆⁺ на 4-й стадії ОА ($p < 0,05$), що призвело до зниження їх рівня, але вони все одно залишилися значно вищими, ніж в контрольній

The study showed that in patients with OA, changes occur in the T-cell link of immunity. Primarily, this concerns CD₃⁺, which reflects total number of T-cells capable of providing cellular immunity. Thus, the level of CD₃⁺ before basic therapy progressively decreased from the 1st to the 4th stage of OA ($p < 0.05$). It was shown that after the course of treatment, only in the first stage of OA, this indicator was restored to the values of the control group. At other stages of the disease, a certain statistically non-significant increase in CD₃⁺ was determined compared to the values before treatment. The presence of an active inflammatory process and progression was evidenced by the indicators of CD₄⁺ T-lymphocytes. Thus, with the increase in the stage of the process, CD₄⁺ increased ($p < 0.05$) and against the background of the treatment, CD₄⁺ did not significantly change, which confirmed the prolongation of low-grade inflammation, despite the therapy received. The content of CD₈⁺ T-lymphocytes (cytotoxic T-lymphocytes), which directly participate in immune aggression against cartilage tissue, also fluctuated. Thus, it was determined that with the progression of OA, CD₈⁺ T-lymphocytes decrease ($p < 0.05$), which indicates the implementation of their killer properties, and drug therapy also did not significantly affect its level. CD₁₆⁺, which can be considered a marker of the degradation process, progressively increased from the 1st to the 4th stage of OA, significantly at 3rd and 4th stages ($p < 0.05$). The therapy performed significantly affected the level of CD₁₆⁺ at the 4th stage of OA ($p < 0.05$), which led to a decrease in its level, but it still remained significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). The involvement

групі ($p < 0,05$). На залучення гуморального імунітету із виробленням антитіл до компонентів хряща вказував CD_{22}^{+} , рівень якого був достовірно вищим на останніх стадіях ОА ($p < 0,05$) порівняно з контролем і саме на цих стадіях терапія мала виразний ефект ($p < 0,05$), що призвело до зниження CD_{22}^{+} у периферійній крові.

Як видно з даних табл. 2 до проведення базисної терапії має місце достовірне ($p < 0,05$) підвищення CD_{95} (FAS/APO-1) у групах хворих з 3-ю та 4-ю стадіями дегенерації суглобового хряща порівняно з контролем, що вказує на інтенсифікацію процесу втрати хондроцитів. Після проведення базисної терапії зберігається достовірне ($p < 0,05$) підвищення CD_{95} (FAS/APO-1) у групах хворих з 3-ю та 4-ю стадіями порівняно з групою здорових осіб.

of humoral immunity with the production of antibodies to cartilage components was indicated by CD_{22}^{+} , the level of which was significantly higher in the last stages of OA ($p < 0.05$) compared to the control, and it was at these stages that the therapy had a pronounced effect ($p < 0.05$), which led to a decrease in CD_{22}^{+} in peripheral blood.

As can be seen from the data in Table 2, before basic therapy, there is a significant ($p < 0.05$) increase in CD_{95} (FAS/APO-1) in groups of patients with stages 3 and 4 of articular cartilage degeneration compared to the control, which indicates an intensification of the process of chondrocyte loss. After basic therapy, there is significant ($p < 0.05$) increase in CD_{95} (FAS/APO-1) in groups of patients with stages 3 and 4 compared to the group of healthy individuals.

Таблиця 2. Показники маркерів апоптозу у хворих на остеоартрит у періоді загострення захворювання залежно від стадії дегенерації суглобового хряща до та після проведення базисної терапії ($M \pm m$)

Table 2. Indicators of apoptosis markers in patients with osteoarthritis during the period of exacerbation of the disease depending on the stage of articular cartilage degeneration before and after basic therapy ($M \pm m$)

Стадія об'єму дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number of patients	Показники клітинного імунітету до та після проведення терапії Cellular immunity indicators before and after therapy	CD_{95} FAS/APO-1 (%)	FASL (CD_{178})	Caspase-1, нг/мл	Annexin V, нг/мл	Caspase-8, нг/мл	Caspase-3, нг/мл
Стадія 1 (< 10%) / Stage 1 (< 10%)	23	до / before	9,2±0,63	11,3±1,26* ^α	10,8±1,14	9,4±1,23	1,6±0,05	12,4±2,16
		після / after	7,4±0,52	6,9±1,12	9,6±1,23	7,3±1,16	1,2±0,02	10,2±1,42
Стадія 2 (10-25%) / Stage 2 (10-25%)	36	до / before	14,5±1,47	13,2±1,35*	12,7±2,14	13,9±2,14*	3,3±0,07*	16,4±2,37
		після / after	11,7±1,25	12,4±1,42	11,3±1,82	11,6±1,45	2,4±0,04	13,2±1,94
Стадія 3 (25-50%) / Stage 3 (25-50%)	34	до / before	19,8±1,54* ^α	21,7±2,18*	21,2±1,73* ^α	17,8±2,32*	4,2±0,03*	24,8±1,85*
		після / after	16,3±1,73 [#]	18,6±2,34 [#]	17,8±2,15 [#]	15,4±2,13 [#]	3,4±0,06 [#]	22,4±2,13 [#]
Стадія 4 (> 50%) / Stage 4 (> 50%)	24	до / before	25,7±2,13* ^α	26,9±2,25*	25,7±3,12* ^α	22,4±2,25*	6,6±0,09*	28,9±2,37*
		після / after	21,6±2,18 [#]	24,8±2,13 [#]	22,9±2,23 [#]	18,3±2,14 [#]	5,2±0,06 [#]	26,8±2,14 [#]
Здорові донори / Healthy donors	25	–	6,4±0,65	5,3±0,56	10,2±1,3	6,8±1,6	1,14±0,05	11,43±2,47

Примітки / Notes:

- * – відмінності у показниках до терапії порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$)
- α – відмінності у показниках до та після проведення базисної терапії ($p < 0,05$)
- # – відмінності у показниках після проведення базисної терапії порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$)
1. * – differences in parameters before therapy compared with healthy controls ($p < 0.05$)
2. α – differences in parameters before and after baseline therapy ($p < 0.05$)
3. # – differences in parameters after baseline therapy compared to healthy controls ($p < 0.05$)

Також до проведення базисної терапії має місце підвищення ліганду FASL (CD_{178}) у групах хворих від 1-ї до 4-ї стадії дегенерації суглобового хряща порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,05$). Після проведення базисної терапії має місце зниження FASL (CD_{178}) в групі хворих із 1 стадією ($p < 0,05$) і нормалізація цього показника до значень групи контролю – як результат пригнічення запалення, тоді як у групах хворих із 2-ю, 3-ю та 4-ю стадіями дегенерації суглобового хряща зберігається достовірне ($p < 0,05$) підвищення FASL (CD_{178}) у порівнянні з групою контролю і практично відсутня відповідь на терапію, що може свідчити про масовий апоптоз та хронічну активацію Т-лімфоцитів.

На активацію апоптозу вказують визначені нами зміни у рівнях трьох основних груп каспаз (табл. 2). Показано, що до проведення базисної терапії відзначається достовірне ($p < 0,05$) підвищення показників: прозапальної каспази-1 ICE (ICE-IL-1β Converting Enzyme) та маркера раннього апоптозу Annexin V

Also, before basic therapy, there is an increase in FASL ligand (CD_{178}) in groups of patients from the 1st to the 4th stage of articular cartilage degeneration compared to the group of healthy individuals ($p < 0.05$). After basic therapy, there is a decrease in FASL (CD_{178}) in the group of patients with stage 1 ($p < 0.05$) and normalization of this indicator to the values of the control group – as result of inflammation suppression, while in the groups of patients with stages 2, 3 and 4 of articular cartilage degeneration, a significant ($p < 0.05$) increase in FASL (CD_{178}) is maintained compared to the control group and there is practically no response to therapy, which may indicate massive apoptosis and chronic activation of T-lymphocytes.

The activation of apoptosis is indicated by the changes we have determined in the levels of the three main groups of caspases (Table 2). It was shown that before basic therapy, there was a significant ($p < 0.05$) increase in the following indicators: pro-inflammatory caspase-1 ICE (ICE-IL-1β Converting Enzyme) and early

у хворих із 3-ю і 4-ю стадіями дегенерації суглобового хряща у порівнянні з групою здорових осіб. Після проведеної базисної терапії відзначається зниження показників каспази-1 та білка Annexin V у групах хворих із 1-ю та 2-ю стадіями та залишаються достовірно ($p < 0,05$) підвищеними у групах хворих із 3-ю і 4-ю стадіями дегенерації суглобового хряща порівняно з групою контролю. Тобто на ранніх етапах ОА, коли ще немає масової загибелі клітин, базисна терапія ефективно пригнічує запальну реакцію через зниження продукції ІЛ-1 β , який впливає на каспазу-1. Тоді як при пізніх стадіях ОА, через глибоку деструкцію хрящової тканини, процеси руйнування домінують над процесами відновлення, що зменшує позитивний ефект терапії. Аналогічна тенденція визначалася і при аналізі показників ініціаторної каспази-8 та ефекторної каспази-3, значення яких зростали від 1-ї до 4-ї стадії деструктивного процесу, і проведене лікування мало мінімальний вплив на їх динаміку, що свідчило про масивність дегенеративного процесу та перехід у фінальну стадію руйнування хрящової тканини.

apoptosis marker Annexin V in patients with stages 3 and 4 of articular cartilage degeneration compared to a group of healthy individuals. After basic therapy, there was a decrease in the indicators of caspase-1 and Annexin V protein in the groups of patients with stages 1 and 2 and they remained significantly ($p < 0.05$) increased in the groups of patients with stages 3 and 4 of articular cartilage degeneration compared to the control group. That is, in the early stages of OA, when there is no mass cell death, basic therapy effectively suppresses the inflammatory reaction by reducing the production of IL-1 β , which affects caspase-1. Whereas in the late stages of OA, due to deep destruction of cartilage tissue, the processes of destruction dominate over the processes of recovery, which reduces the positive effect of therapy. A similar trend was determined when analyzing indicators of initiator caspase-8 and effector caspase-3, the values of which increased from the 1st to the 4th stage of the destructive process, and the treatment had a minimal effect on their dynamics, which indicated the massiveness of degenerative process and the transition to the final stage of cartilage tissue destruction.

ОБГОВОРЕННЯ

DISCUSSION

У ході проведеного дослідження встановлено, що у хворих на ОА відзначаються виражені порушення в системі клітинного імунітету. Вважається, що формування цих змін пов'язане з дією поліетіологічних чинників, що супроводжуються дефектами процесів обробки та елімінації антигенного матеріалу. Це підсилює цитотоксичність Т-лімфоцитів і їх ушкоджувальний вплив на клітинно-тканинні структури суглобового хряща та синовіальної оболонки, сприяючи їх деструкції. У результаті зростає аутоімунний компонент захворювання та активується апоптоз клітинних елементів суглобових тканин [6, 7, 11].

Встановлено, що базисна терапія не забезпечує повного відновлення рівня CD_3^+ -лімфоцитів у хворих на ОА. Це може впливати на передачу сигналу та процес розпізнавання антигенів, знижує їх обробку та елімінацію, зокрема зі синовіальної рідини. Підвищення рівня CD_4^+ у хворих від 1-ї до 4-ї стадії дегенерації хряща порівняно зі здоровими особами свідчить про посилення імунної та запальної відповіді [12].

Зниження рівня CD_8^+ у поєднанні з паралельним зростанням CD_{16}^+ – маркера натуральних кілерів, вказує на дисбаланс імунорегуляторних механізмів та можливу недостатність імунологічного нагляду за продуктами розпаду хряща. Така закономірність посилюється відповідно від 1-ї до 4-ї стадії захворювання, що зумовлює хронізацію запального та дегенеративного процесів [12]. Це підтверджує, що імунна відповідь при ОА набуває характеру стійкої імунопатологічної реакції, що підтримує як запалення, так і апоптоз.

Підвищення CD_{22}^+ при 3–4-й стадіях відображає залучення гуморальної ланки імунітету, здатної ініціювати прозапальний цитокиновий каскад і посилювати механізми апоптозу.

Встановлено, що на тлі прийому препаратів базисної терапії знижується активність прозапальної каспази-1 та рівень білка Annexin V лише у хворих із 1–2-ю стадіями ОА. У пацієнтів із 3–4-ю стадіями ці показники залишаються достовірно ($p < 0,05$)

In the course of the study, it was found that patients with OA have pronounced disorders in the cellular immune system. It is believed that the formation of these changes is associated with the action of polyetiological factors, which are accompanied by defects in the processes of processing and elimination of antigenic material. This enhances the cytotoxicity of T-lymphocytes and their damaging effect on the cellular and tissue structures of articular cartilage and synovial membrane, contributing to their destruction. As a result, the autoimmune component of the disease increases and apoptosis of cellular elements of articular tissues is activated [6, 7, 11]. It has been established that basic therapy does not provide a complete restoration of the level of CD_3^+ lymphocytes in patients with OA. This may affect the signal transmission and the process of antigen recognition, reducing their processing and elimination, in particular from the synovial fluid. An increase in the level of CD_4^+ in patients with stages 1 to 4 of cartilage degeneration compared with healthy individuals indicates an increased immune and inflammatory response [12].

A decrease in the level of CD_8^+ in combination with a parallel increase in CD_{16}^+ , a marker of natural killers, indicates an imbalance of immunoregulatory mechanisms and a possible insufficiency of immunological surveillance of cartilage breakdown products. This pattern increases from stages 1 to 4 of disease, which causes the chronicity of inflammatory and degenerative processes [12]. This confirms that the immune response in OA takes on the character of a persistent immunopathological reaction that supports both inflammation and apoptosis.

An increase in CD_{22}^+ at stages 3–4 reflects the involvement of the humoral link of immunity, capable of initiating a pro-inflammatory cytokine cascade and enhancing apoptosis mechanisms.

It was found that against the background of taking basic therapy drugs, the activity of pro-inflammatory caspase-1 and the level of Annexin V protein decrease only in patients with OA stages 1–2. In patients with stages 3–4, these indicators remain significantly ($p < 0.05$) increased

підвищеними порівняно з контролем. Медикаментозна терапія суттєво не вплинула на рівні каспази-8 та каспази-3, вказуючи на їх стійку активацію на пізніх стадіях перебігу ОА із запуском каскаду механізмів масової загибелі клітин та їх подальша активація відбувається автостимуляторним шляхом за принципом «доміно».

Зниження каспази-1 та Annexin V під впливом терапії у хворих на 1-2-й стадіях ОА створює умови для формування стабілізації ранньої імунологічної фази ОА. Натомість при 3–4-й стадіях зберігається фінальна, деструктивна фаза апоптозу із утворенням апоптичних тілець і розпад клітин, що посилює аутоімунний компонент патологічного процесу [12]. Баланс між про- та антиапоптичними факторами визначає перебіг і швидкість прогресування дегенеративних змін у хрящі [17].

Підтверджено чітку стадійну залежність імунних та апоптичних порушень. З прогресуванням дегенерації від 1-ї до 4-ї стадії спостерігається послідовне зростання експресії FAS/FASL-системи, що супроводжується активацією каспази-8 і каспази-3. Це вказує на формування повноцінного FAS-залежного шляху апоптозу, який набуває резистентності до базисної терапії вже з ранніх стадій хвороби. Тобто, навіть при частковій інактивації прозапальних каспаз (каспази-1), каскад апоптозу (каспази-8 → 3) продовжує функціонувати і підтримувати деструкцію хондроцитів.

Отримані результати показали, що базисна терапія, рекомендована ESCEO, і препарати SYSADOA повною мірою не зупиняють прогресування дегенеративних змін у суглобовому хрящі, оскільки мають недостатній вплив на імунопатологічні процеси та апоптоз клітинно-тканинних структур суглоба на пізніх стадіях ОА, що зумовлює необхідність подальшої корекції лікування і включення до комплексного протоколу терапії препаратів з імунокоригувальною дією.

compared to the control. Drug therapy did not significantly affect the levels of caspase-8 and caspase-3, indicating their persistent activation in the late stages of OA with the launch of a cascade of mechanisms of mass cell death and their further activation occurs in an autostimulatory way according to the "domino" principle.

The decrease in caspase-1 and Annexin V under the influence of therapy in patients with OA stages 1–2 creates conditions for the formation of stabilization of early immunological phase of OA. Instead, at stages 3–4, the final, destructive phase of apoptosis with the formation of apoptotic bodies and cell disintegration is preserved, which enhances the autoimmune component of the pathological process [12]. The balance between pro- and anti-apoptotic factors determines the course and rate of progression of degenerative changes in cartilage [17].

A clear stage dependence of immune and apoptotic disorders has been confirmed. With the progression of degeneration from stage 1 to stage 4, a consistent increase in the expression of the FAS/FASL system is observed, accompanied by the activation of caspase-8 and caspase-3. This indicates the formation of a full-fledged FAS-dependent apoptosis pathway, which acquires resistance to basic therapy from the early stages of the disease. That is, even with partial inactivation of pro-inflammatory caspases (caspase-1), the apoptosis cascade (caspase-8 → 3) continues to function and support the destruction of chondrocytes.

The results obtained showed that the basic therapy recommended by ESCEO and SYSADOA drugs do not fully stop the progression of degenerative changes in articular cartilage, as they have insufficient effect on immunopathological processes and apoptosis of cell and tissue structures of the joint in the late stages of OA, which necessitates further treatment correction and inclusion of drugs with immunocorrective action in the comprehensive therapy protocol.

ВИСНОВКИ

Після проведення базисної терапії спостерігається зниження маркерів: CD_3^+ і CD_8^+ , що вказує на зменшення ілюмінаційної спроможності антигенного потенціалу в клітинно-тканинних структурах суглобового хряща та синовіальній рідині.

У хворих на ОА після проведення базисної терапії спостерігається підвищення маркерів: CD_4^+ , CD_{16}^+ (NK), CD_{22}^+ , яке наростає від 1-ї до 4-ї стадії захворювання, що вказує на активацію прозапальних процесів у структурах суглобового хряща та прогресування хронічного запального процесу в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

Базисна терапія знижує прозапальну каспазу-1 та білок Annexin V у хворих із 1–2-ю стадіями, проте їх рівень залишається підвищеним на 3–4-й стадіях. Це створює умови для прогресування хронічного низькоінтенсивного запалення в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

Препарати базисної терапії не впливають на ініціаторну каспазу-8 та ефекторну каспазу-3, що сприяє подальшому руйнуванню клітинно-тканинних структур суглобового хряща.

У хворих на ОА препарати базисної терапії повною мірою не контролюють патогенетичні механізми ОА,

CONCLUSIONS

After basic therapy, there is a decrease in markers: CD_3^+ and CD_8^+ , reflecting decrease in the elimination of the antigenic potential in the cellular and tissue structures.

In patients with OA, after basic therapy, there is increase in markers: CD_4^+ , CD_{16}^+ (NK), CD_{22}^+ , showing a progressive increase from the 1st to the 4th stage of the disease, indicating the activation of pro-inflammatory processes in the structures of articular cartilage and the progression of chronic inflammatory process in the joint tissues.

Basic therapy reduces pro-inflammatory caspase-1 and Annexin V in patients with stages 1–2, but their level remains elevated at stages 3–4. This creates conditions for progression of chronic low-grade inflammation in OA.

Basic therapy drugs do not affect initiator caspase-8 and effector caspase-3, facilitating further destruction of cellular and tissue structures of articular cartilage.

In patients with OA, basic therapy drugs do not fully control the pathogenetic mechanisms of OA, dictating the need to additionally include drugs with immunomodulatory effects.

що диктує необхідність включення додатково препаратів імуномодулювальної дії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCE

1. Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: Pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics of North America*. 2020; Vol. 104, № 2. P. 293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Diamond L.E., Grant T., Uhlrich S.D. Osteoarthritis year in review 2023: Biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024; Vol. 32, № 2. P. 138–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
3. Krakowski P., Rejniak A., Sobczyk J., Karpiński R. Cartilage integrity: A review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024; Vol. 12, № 16. P. 1648. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
4. Cope P.J., Ourradi K., Li Y., Sharif M. Models of osteoarthritis: The good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019; Vol. 27, № 2. P. 230–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
5. Cavalcante G.C., Schaen A.P., Cabral G.F., Santana-da-Silva M.N., Pinto P., Vidal A.F., et al. A cell's fate: An overview of the molecular biology and genetics of apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; Vol. 20, № 17. P. 4133. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174133>
6. Haraden C.A., Huebner J.L., Hsueh M.F., Li Y.J., Kraus V.B. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019; Vol. 21, № 1. P. 146. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Estaquier J., Vallette F., Vayssiere J.L., Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012; Vol. 942, № 1. P. 157–183. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_7
8. Kumar S., Dorstyn L., Lim Y. The role of caspases as executioners of apoptosis. *Biochemical Society Transactions*. 2022; Vol. 50, № 1. P. 33–45. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20210751>
9. Galluzzi L., López-Soto A., Kumar S., Kroemer G. Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis. *Immunity*. 2016; Vol. 44, № 2. P. 221–231. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.020>
10. Mandal R., Barrón J.C., Kostova I., Becker S., Strebhardt K. Caspase-8: The double-edged sword. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*. 2020; Vol. 1873, № 2. P. 188357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188357>
11. Ramirez M.L.G., Salvesen G.S. A primer on caspase mechanisms. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2018; Vol. 82, № 1. P. 79–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.01.002>
12. Van Opdenbosch N., Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019; Vol. 50, № 6. P. 1352–1364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
13. Пастер Е.У., Овод Е.В., Позур В.К. Имунологія: практикум. Київ: Вища школа, 1989. С. 330–336.
14. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Имунологические исследования в клинике. Монография. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
15. Knights A.J., Redding S.J., Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: The latest progress and ongoing challenges. *Current Opinion in Rheumatology*. 2023; Vol. 35, № 2. P. 128–134. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000923>
16. Лук'яненко Т., Лядова Т., Волобуєва О. Клінічний випадок реактивного артриту, асоційованого із *Yersinia enterocolitica*. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2024. Т. 32, № 4(51). С. 584–595. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-12>
17. Голуб О., Чернуський В., Летяго Г., Павлікова К., Воронкіна І., Волобуєв Д. Дисбаланс маркерів клітинного імунітету як один із факторів апоптозу хворих на вторинний остеоартрит залежно від стадії обсягу дегенерації суглобового хряща. Каразинський імунологічний журнал. 2024. Т. 7, № 2(14). С. 149–158. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-04>
18. Yang J., Hu S., Bian Y., Yao J., Wang D., Liu X., et al. Targeting cell death: Pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022; Vol. 9, № 1. P. 789948. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789948>
1. Abramoff B., Caldera F.E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(2):293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Diamond LE, Grant T, Uhlrich SD. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(2):138–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
3. Krakowski P, Rejniak A, Sobczyk J, Karpiński R. Cartilage integrity: a review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024;12(16):1648. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
4. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(2):230–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
5. Cavalcante GC, Schaen AP, Cabral GF, Santana-da-Silva MN, Pinto P, Vidal AF, et al. A cell's fate: an overview of the molecular biology and genetics of apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4133. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174133>
6. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Estaquier J, Vallette F, Vayssiere JL, Mignotte B. The mitochondrial pathways of apoptosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2012;942:157–83. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_7
8. Kumar S, Dorstyn L, Lim Y. The role of caspases as executioners of apoptosis. *Biochemical Society Transactions*. 2022;50(1):33–45. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20210751>
9. Galluzzi L, López-Soto A, Kumar S, Kroemer G. Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis. *Immunity*. 2016;44(2):221–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.020>
10. Mandal R, Barrón JC, Kostova I, Becker S, Strebhardt K. Caspase-8: the double-edged sword. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*. 2020;1873(2):188357. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188357>
11. Ramirez MLG, Salvesen GS. A primer on caspase mechanisms. *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2018;82:79–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.01.002>
12. VanOpdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in cell death, inflammation, and disease. *Immunity*. 2019;50(6):1352–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
13. Paster EU, Ovod EV, Pozur VK. Immunology: practical manual. Kyiv: Vyscha Shkola; 1989:330–6. (in Ukrainian).
14. Chernushenko EF, Kogosova LS. Immunological studies in clinical practice. Kyiv: Zdorovia; 1978:159. (in Ukrainian).
15. Knights AJ, Redding SJ, Maerz T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Current Opinion in Rheumatology*. 2023;35(2):128–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000923>
16. Lukianenko T, Liadova T, Volobueva O. Clinical case of reactive arthritis associated with *Yersinia enterocolitica*. *Bulletin of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(4):584–95. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-12>
17. Holub O, Chernuskyi V, Letiaho H, Pavlikova K, Voronkina I, Volobueva D. Imbalance of cellular immunity markers as one of the apoptosis factors in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage and extent of articular cartilage degeneration. *Karazin Immunology Journal*. 2024;7(2):149–58. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-04>
18. Yang J, Hu S, Bian Y, Yao J, Wang D, Liu X, et al. Targeting cell death: pyroptosis, ferroptosis, apoptosis and necroptosis in osteoarthritis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2022;9:789948. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.789948>

Обмеження дослідження

Limitations of the study

Представлене дослідження має обмеження, обумовлені його дизайном і виконанням. Обсерваційний/ретроспективний та/або одноцентровий характер не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення та залишкової змішувальності дії, попри використання багатфакторних моделей, підбору за схильністю та інших підходів до контролю змішувальних чинників. Розмір і склад вибірки [117 хворих від 19 до 65 років] обмежують точність оцінок і переносимість

The presented study has limitations due to its design and execution. The observational/retrospective and/or single-center nature does not allow 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 control for confounding factors. The sample size and composition [117 patients aged 19 to 65 years] limit the precision of the estimates and the portability of the results given

результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Для мінімізації впливів стандартизовано вимірювання, проведено навчання оцінювачів, виконано аналізи чутливості.

the peculiarities of patient routing and care practices in Ukraine. To minimize the effects, standardized measurements were performed, raters were trained, and sensitivity analyses were performed.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Враховуючи, що препарати базисної терапії повною мірою не контролюють патогенетичні механізми ОА, це диктує необхідність подальшого вивчення впливу препаратів імуномодулювальної дії на маркери клітинного імунітету та апоптоз.

Considering that basic therapy medicines do not fully control the pathogenetic mechanisms of sOA, this dictates the need for further study of the effect of immunomodulatory medicines on markers of cellular immunity and apoptosis.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису вказують на 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.

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

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтами. Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р. Інформована згода на участь у дослідженні була отримана від усіх учасників після надання їм зрозумілої, повної та доступної інформації про мету, дизайн і методологію дослідження, його потенційні ризики, очікувані переваги та можливі альтернативи. Усі учасники підтвердили свою добровільну участь шляхом підписання документа про інформовану згоду. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (витяг з протоколу № 3/3 від 13 грудня 2023 р.).

The study was conducted using data from primary medical records and included clinical observations of patients. 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 subjects, 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 dated 23.09.2009. Informed consent to participate in the study was obtained from all participants after providing them with clear, complete and accessible information about the purpose, design and methodology of the study, its potential risks, expected benefits and possible alternatives. All participants confirmed their voluntary participation by signing an informed consent document. The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of the Faculty of Medicine of the V.N. Kharkiv National University. Karazin of the Ministry of Education and Science of Ukraine (excerpt from minutes No. 3/3 of December 13, 2023).

Використання штучного інтелекту

Use of Generative Artificial Intelligence

У процесі проведення дослідження та підготовки цього рукопису інструменти або сервіси генеративного штучного інтелекту не використовувалися для виконання завдань, перелічених у Таксономії делегування завдань генеративному штучному інтелекту «GAIDeT» (*Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy*, 2025 р.).

The 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).

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

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.

The authors of the manuscript uses the results of their own clinical studies, 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 the requirements of confidentiality and ethical norms.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі

The article is a fragment of the planned research work 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 "Study of the role of immune,

імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in acute, protracted and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics", (state registration number 0123U105022, implementation period: 2023–2028, head - Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Голуб Олексій Ігорович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.golub.med@gmail.com
mob.: +38 (063) 499-21-20

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

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: letyago@karazin.ua
mob.: +38 (099) 778-37-23

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

Віннікова Наталія Валеріївна – асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
mob.: +38 (067) 872-36-33

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

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua
mob.: +38 (095) 146-36-17

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

Golub Oleksiy Ihorovych – Postgraduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.golub.med@gmail.com
mob.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Pediatrics 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: letyago@karazin.ua
mob.: +38 (099) 778-37-23

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, formulation of conclusions, editing the article.

Vinnikova Nataliia Valeriivna – Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
mob.: +38 (067) 872-36-33

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, formulation of conclusions, editing the article.

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of 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: chernusky@karazin.ua
mob.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.10.2025

Отримано після рецензування
Received after review
14.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-04>

УДК: 616.6-002.2-022.7:579.842.22:579.862.1]-092.9:57.083.3



OPEN ACCESS

Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету та роль лізосомально-катіонних білків у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток у потомства за пренатального впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріального генезу

Мішин Ю.М.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2226-2944>, e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

Маланчук С.Г.², <https://orcid.org/0000-0002-9376-3693>, e-mail: s.malanchuk@karazin.ua

Мішина М.М.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>, e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua

Мозгова Ю.А.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6770-9397>, e-mail: ya.mozghova@knmu.edu.ua

Марченко І.А.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5583-9768>, e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua

Кот Ю.Г.², <https://orcid.org/0000-0003-2591-4098>, e-mail: yurii.kot@karazin.ua

¹Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology

Mishyn Yu.M.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2226-2944>, e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

Malanchuk S.H.², <https://orcid.org/0000-0002-9376-3693>, e-mail: s.malanchuk@karazin.ua

Mishyna M.M.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6484-4198>, e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua

Mozgova Yu.A.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6770-9397>, e-mail: ya.mozghova@knmu.edu.ua

Marchenko I.A.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5583-9768>, e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua

Kot Yu.H.², <https://orcid.org/0000-0003-2591-4098>, e-mail: yurii.kot@karazin.ua

¹Kharkiv National Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University

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

Ключові слова:

фагоцитоз, нейтрофільні позаклітинні пастки, лізосомально-катіонні білки, потомство, хронічне материнське запальне захворювання сечостатевої системи.

Для кореспонденції:

Мішин Юрій Михайлович

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

© Мішин Ю.М., Маланчук С.Г.,
Мішина М.М., Мозгова Ю.А.,
Марченко І.А., Кот Ю.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Одним із найважливіших механізмів антимікробного захисту є клітинна ланка імунітету, а саме активність фагоцитуючих клітин. В реалізації функцій нейтрофілів беруть участь лізосомально-катіонні білки, які знижують вірулентність бактерій та визначають результат фагоцитозу та й активацію нейтрофільних позаклітинних пасток.

Мета роботи – вивчити вплив експериментально індукованого у матерів хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології на стан фагоцитарної ланки імунітету та продукцію лізосомально-катіонних білків у процесах формування й активації нейтрофільних позаклітинних пасток у потомства.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження була кров щурят популяції WAG, народжених від матерів із хронічним запальним захворюванням сечостатевої системи, спричиненим уроізольатами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Імунологічні дослідження проведено в лабораторії «МЕД-ЕКО», (м. Харків, ліцензія № 2224 від 01.10.2020р.). Нейтрофільні позаклітинні пастки візуалізували методом лазерної сканувальної конфокальної мікроскопії. Аналіз результатів здійснювали з використанням програми Statistica 7.

Результати. Порівняльний аналіз фагоцитарної активності незмінених нейтрофілів та ефективності уловлювання бактерій в нейтрофільних позаклітинних пастках показав, що останні здатні затримувати кількість антигенів у нейтрофільних позаклітинних пастках у 2,5 рази більше уроізольатів *Proteus mirabilis* та у 3 рази більше уроізольатів *Streptococcus pyogenes* у групі 7-добових щурів. Аналогічна тенденція зберігалася у групах 1- та 2-місячних щурів. Дослідження рівня лізосомально-катіонних білків у сироватці крові показало, що у 7-добових

щурят Іа групи рівень лізосомально-катіонних білків був підвищений у 1,2 разу, а у 1- та 2-місячних щурів – знижений у 1,3 та 1,6 разу порівняно з контрольними показниками. У щурів Іб групи спостерігалось виражене зниження вмісту лізосомально-катіонних білків: у 7-добових щурів – у 1,3 разу, у 1-місячних щурів – у 1,4 разу, у 2-місячних щурів – у 1,8 разу порівняно з контролем.

Висновки. У 7-добових щурят за впливу *Streptococcus pyogenes* фагоцитарна активність нейтрофілів є вищою, ніж за впливу *Proteus mirabilis*, а ефективність уловлювання *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* у нейтрофільних позаклітинних пастках перевищує поглинання нейтрофілами зазначених уроізолятів під час фагоцитозу.

Для цитування:

Мішин Ю.М., Маланчук С.Г., Мішина М.М., Мозгова Ю.А., Марченко І.А., Кот Ю.Г. Особливості стану фагоцитарної ланки імунітету та роль лізосомально-катіонних білків у формуванні нейтрофільних позаклітинних пасток у потомства за пренатального впливу материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріального ґенезу. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 214–227. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-04>

Keywords:

phagocytosis, neutrophil extracellular traps (NETs), lysosomal cationic proteins, offspring, chronic maternal genitourinary system inflammatory disease.

For correspondence:

Mishyn Yuriy Mykhailovych
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of General and Clinical Pathological
Physiology named after D.O. Alpern;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: yymmishyn.po22@knmu.edu.ua

© Mishyn Yu.M., Malanchuk S.H.,
Mishyna M.M., Mozgova Yu.A.,
Marchenko I.A., Kot Yu.H., 2025

ABSTRACT

Background. One of the most important mechanisms of antimicrobial defense is the cellular link of immunity, namely phagocytic cells activity. Lysosomal cationic proteins are involved in functioning of neutrophils, reducing the virulence of bacteria and determining the outcome of phagocytosis and neutrophil extracellular traps activation.

Purpose – study of the impact of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology on the state of phagocytic link of immunity and production of lysosomal cationic proteins in the formation and activation of neutrophil extracellular traps in offspring.

Materials and Methods. The study material was blood from WAG rats born to mothers with chronic inflammatory diseases of the genitourinary system caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* urinary isolates. Immunological studies were conducted at the MED-ECO laboratory in Kharkiv (license No. 2224 dated October 1, 2020). Neutrophilic extracellular traps were visualized using laser scanning confocal microscopy. The results were analyzed using Statistica 7 software.

Results. The experiment showed that the number of antigens in neutrophil extracellular traps was 2.5 times higher in *Proteus mirabilis* urine isolates and 3 times higher in *Streptococcus pyogenes* urine isolates in the group of 7-day-old rats. A similar tendency was observed in groups of 1- and 2-month-old rats. The investigation demonstrated that the level of lysosomal cationic proteins was increased by 1.2 times in 7-day-old rats of group Ia, and decreased by 1.3 and 1.6 times in 1- and 2-month-old rats compared to the control values. In rats of group Ib, a marked decrease in the content of lysosomal cationic proteins was observed: in 7-day-old rats – by 1.3 times, in 1-month-old rats – by 1.4 times, in 2-month-old rats – by 1.8 times compared to the control values.

Conclusions. In 7-day-old rats infected with *Streptococcus pyogenes*, the phagocytic activity of neutrophils is higher than in those infected with *Proteus mirabilis*, and the efficiency of trapping *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* in neutrophil extracellular traps exceeds the absorption of these urinary isolates by neutrophils during phagocytosis.

For citation:

Mishyn YuM, Malanchuk SH, Mishyna MM, Mozgova YuA, Marchenko IA, Kot YuH. Features of phagocytic link of immunity and the role of lysosomal cationic proteins in neutrophil extracellular traps formation in offspring exposed prenatally to maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):214–227. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-04>

ВСТУП

Одним із найважливіших механізмів антимікробного захисту є клітинна ланка імунітету, а саме активність фагоцитуючих клітин, зокрема нейтрофілів, які беруть участь у запальних та антимікробних реакціях [1]. Дискусійним є провідний напрямок щодо розвитку імунних реакцій при запаленні бактеріального ґенезу у бік утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NETs) або активації фагоцитозу, причому в якості ключового визначального фактора є вид патогенів, що пов'язано з їх розміром [2].

INTRODUCTION

One of the most important mechanisms of antimicrobial defense is the cellular link of immunity, namely phagocytic cells activity, in particular neutrophils, which participate in inflammatory and antimicrobial reactions [1]. The leading direction in the development of immune responses in bacterial inflammation towards the neutrophil extracellular traps (NETs) formation or phagocytosis activation is controversial, with the type of pathogens being the key determining factor, which is related to their size [2]. The vast majority of studies emphasize the role

Переважає більшість досліджень підкреслюють роль NETs при розвитку запальних захворювань бактеріального ґенезу, зокрема при хронічних запальних захворюваннях сечостатевої системи (ХЗСС), але фагоцитоз, поєднаний зі швидким злиттям фагосом і гранул та продукцією активних форм кисню, залишається основним механізмом, за допомогою якого нейтрофіли знищують патогенні мікроби [3, 4]. Це пов'язано перш за все з тим, що активне формування NETs не є безпечним, оскільки супутнє вивільнення цитотоксичних молекул також може спричинити пошкодження тканин макроорганізму [5]. Доведено, що NETs це позаклітинні структури ДНК, які вивільняються нейтрофілами і є ключовим захисним механізмом нейтрофілів від мікробного вторгнення, відіграючи значну роль у знищенні мікроорганізмів [6]. Утворені NETs здатні захоплювати патогенні бактерії, запобігати їх поширенню та знищувати їх за допомогою антимікробних пептидів та білків, пов'язаних з деконденсованим хроматином [7]. Окрім своїх антимікробних функцій, NETs також показали імуномодулювальну дію шляхом активації та диференціації макрофагів, дендритних клітин та Т-клітин [8]. Тому розуміння утворення NETs в організмі за дії патогенів бактеріального походження має вирішальне значення для з'ясування етіопатогенезу захворювань. Слід зазначити, що у реалізації дії поліморфноядерних лейкоцитів беруть участь лізосомально-катіонні білки (ЛКБ), які є біохімічними та цитохімічними маркерами імунного гомеостазу. ЛКБ беруть участь в пригніченні вірулентності бактерій, які знаходяться в NETs: при цьому хроматин позаклітинних пасток фіксує патогени, обмежуючи тим самим їх поширення в макроорганізмі, а ЛКБ знижують їх вірулентність, визначаючи подальший ефективний фагоцитоз або призводячи до їх повного знищення. Зокрема, патогенні бактерії фіксуються NETs крові за допомогою електростатичних взаємодій між фібрилами хроматину, який має позитивний заряд (+) та бактеріальними стінками, що мають негативний заряд (-) [9].

Механізм інактивації факторів вірулентності мікроорганізмів ЛКБ позаклітинних пасток гранулоцитів реалізується шляхом пригнічення активної продукції ферментів патогенності бактерій (протеїназ). Тому є актуальним встановити особливості функціонування фагоцитарної ланки імунітету та роль імунних ЛКБ гранулоцитів у формуванні та активації NETs в механізмах розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського ХЗСС бактеріального ґенезу.

Мета роботи – вивчення впливу експериментального материнського хронічного запального захворювання сечостатевої системи бактеріальної етіології на стан фагоцитарної ланки імунітету та продукцію лізосомально-катіонних білків у формуванні та активації нейтрофільних позаклітинних пасток у потомства.

of NETs in the development of inflammatory diseases of bacterial origin, in particular in chronic genitourinary system inflammatory diseases (CGUID), but phagocytosis, combined with rapid fusion of phagosomes and granules and the production of reactive oxygen species, remains the main mechanism by which neutrophils destroy pathogenic microbes [3, 4]. This is primarily due to the fact that active NETs formation is not safe, as the accompanying release of cytotoxic molecules can also cause damage of tissues in the macroorganism [5]. NETs have been shown to be extracellular DNA structures released by neutrophils that serve as a key defense mechanism against microbial invasion, playing a significant role in the destruction of microorganisms [6]. The formed NETs are capable of capturing pathogenic bacteria, preventing their spread, and destroying them with the help of antimicrobial peptides and proteins associated with decondensed chromatin [7]. In addition to their antimicrobial functions, NETs have also been shown to have immunomodulatory effects by activating and differentiating macrophages, dendritic cells, and T cells [8]. Therefore, understanding the NETs formation in the body under the action of bacterial pathogens is crucial for elucidating the etiopathogenesis of diseases. It should be noted that lysosomal cationic proteins (LCPs), which are biochemical and cytochemical markers of immune homeostasis, are involved in the action of polymorphonuclear leukocytes. LCPs participate in suppressing the virulence of bacteria found in NETs: chromatin in extracellular traps fixes pathogens, thereby limiting their spread in the macroorganism, while LCPs reduce their virulence, determining further effective phagocytosis or leading to their complete destruction. In particular, pathogenic bacteria are fixed by blood NETs through electrostatic interactions between chromatin fibrils, which have a positive charge, and bacterial walls, which have a negative charge [9].

The mechanism of inactivation of microbial virulence factors by extracellular traps of granulocytes is realized by suppressing the active production of bacterial pathogenicity enzymes (proteases). Therefore, it is important to establish the features of the functioning of the phagocytic link of immunity and the role of immune LCPs of granulocytes in the formation and activation of NETs in the mechanisms of nephropathy development in offspring exposed to maternal chronic genitourinary system inflammatory process of bacterial origin during the prenatal period.

Objective – was to study of the impact of experimental maternal chronic genitourinary system inflammatory disease of bacterial etiology on the state of phagocytic link of immunity and production of LCPs in the formation and activation of NETs in offspring.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальне дослідження було проведено на базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету на щурах-самках репродуктивного віку популяції WAG (Wistar Albino Glaxo) віком 8 місяців масою 200 грамів. Проведено моделювання (експериментально розроблена

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The experimental study was conducted on the basis of the Experimental Biological Clinic of the Kharkiv National Medical University on female rats of reproductive age of the WAG (Wistar Albino Glaxo) population at the age of 8 months and weighing 200 grams. A chronic genitourinary system inflammatory process caused

методика за протоколом [10, 11, 12]) хронічного запального захворювання сечостатевої системи, спричиненого *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*, із подальшим одержанням від таких самок 7-добових, 1-місячних та 2-місячних нащадків. В експерименті було сформовано дві групи: 1-ша група – дослідна, яка включала дві підгрупи: до 1а було віднесено щурів – нащадків від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, до 1б – увійшли щури-нащадки від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗСС, спричиненого *Proteus mirabilis* та 2-га група – контрольна (інтактні тварини), до якої віднесли щурів-нащадків від матерів з фізіологічним перебігом вагітності (табл.1).

by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* was simulated (using experimental model [10, 11, 12]) with subsequent production of 7-day-old, 1-month-old and 2-month-old offspring from such females. Two groups were formed in the experiment: Group I – experimental, which included two subgroups 1a with rats – offspring from mothers whose pregnancy occurred on background of CGUID caused by *Streptococcus pyogenes*, 1b with rats – offspring from mothers whose pregnancy occurred on background of a CGUID caused by *Proteus mirabilis* and Group II – control (intact animals), which included rats – offspring from mothers with a physiological course of pregnancy (Table 1).

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин за групами та віком
Table 1. Distribution of experimental animals by groups and age

Група Group	Підгрупа Subgroup	Характеристика тварин Characteristics of animals	7-добові, n 7-day-old, n	1-місячні, n 1-month-old, n	2-місячні, n 2-month-old, n
1-ша (дослідна) 1 (experimental)	1а	Щури-нащадки від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗСС, спричиненого <i>Streptococcus pyogenes</i> Offspring from mothers whose pregnancy occurred on background of CGUID caused by <i>Streptococcus pyogenes</i>	320	128	64
	1б	Щури-нащадки від матерів, вагітність яких перебігала на тлі ХЗСС, спричиненого <i>Proteus mirabilis</i> Offspring from mothers whose pregnancy occurred on background of a CGUID caused by <i>Proteus mirabilis</i>	320	128	64
2-га (контрольна) 2 (control)		Щури-нащадки від матерів із фізіологічним перебігом вагітності (інтактні тварини) Offspring from mothers with a physiological course of pregnancy (intact animals)	320	128	64
ВСЬОГО Total			960	384	192

Експериментальне дослідження було проведено відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені III Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986). Дослідження ухвалено Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету (протокол № 1 від 10 вересня 2022 року).

Матеріалом дослідження була сироватка крові щурят популяції WAG, народжених від матерів з хронічним запальним процесом сечостатевої системи, спричиненим уроізольатами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. Імунологічне дослідження проведено в лабораторії «МЕД-ЕКО» м. Харків (ліцензія № 2224 від 1.10.2020 р.).

Візуалізацію NETs проводили на базі лабораторії «Каразін БіоМед» Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. NETs з антигенами в периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*, були фіксовані за допомогою набору «FIX & PERM™ Cell Permeabilization Kit» (Thermo Fisher, GAS004). Фіксовані клітини з NETs промивали крижаним PBS та блокували протягом 60 хв. PBS, що містив 5% нормальної козячої сироватки. Далі клітини інкубували

The experimental study was conducted in accordance with the «General Ethical Principles of Animal Experiments», approved by the III National Congress (Kyiv, 2007) and in accordance with the provisions of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes» (Strasbourg, 1986). The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of Kharkiv National Medical University (Protocol № 1, 10.09.2022).

Blood serum of WAG rat pups born from mothers with chronic genitourinary system inflammatory process caused by uroisolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* was studied. Immunological studies were conducted at the «MED-EKO» laboratory in Kharkiv (license No. 2224 dated 01.10.2020).

NETs imaging was conducted on the basis of the Karazin BioMed laboratory of the V.N. Karazin Kharkiv National University. NETs with antigens in the peripheral blood of rats exposed to maternal CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* during the prenatal period were fixed by «FIX & PERM™ Cell Permeabilization Kit» (Thermo Fisher, GAS004). The fixed cells were then washed with ice-cold PBS and blocked for 60 min with PBS containing 5% normal goat serum (i.e., serum from the same species in which the 2nd antibody was raised), hereafter referred to as Blocking Buffer. Cells were next incubated in PBS containing the primary antibody (anti MPO, 1:1,000) for 90 min, washed, and

в PBS, що містив первинне антитіло (анти МПО, 1:1000) протягом 90 хв., промивали та інкубували 45 хв. з міченим Alexa 488 вторинним антитілом (Molecular Probes #A11011, 1:2000) у блок-буфері. Слайди покривали покривними скельцями за допомогою краплі фіксуючого середовища ProLong Gold (Life Technologies) перед візуалізацією конфокальною мікроскопією. Ядерну ДНК забарвлювали PI (Thermo Fisher, P3566) згідно з рекомендаціями виробника.

Візуалізацію NETs проведено на лазерному сканувальному конфокальному мікроскопі FV10i-LIV (Olympus, Японія), оснащеному іммерсійним об'єктивом 60/1.2 NA. Детекцію флуоресценції проводили при збудженні 499 нм / емісії 520 нм (мієлопероксидаза, зелений канал) та збудженні 533 нм / емісії 617 нм (ДНК+PI, червоний канал). Конфокальні зображення були отримані з форматом сканування 1024×1024 пікселів. Апертура отвору становила 1 одиницю Ейрі. Показані конфокальні зображення є репрезентативними зображеннями шести полів зору в різних ділянках слайду. Пост-рендеринг отриманих зображень, включаючи віднімання аутофлуоресценції клітин, було виконано за допомогою програмного забезпечення Olympus cellSence (ліцензовано Olympus).

Аналіз результатів проводили з використанням програми Statistica 7: числові дані наведені у вигляді « $M \pm m$ », де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього арифметичного значення. Для виявлення вірогідних відмінностей було використано t -критерій Стюдента. Відмінності вважалися вірогідними при рівні значень $p < 0,05$ [13].

incubated 45 min with an Alexa 488-labeled secondary Ab (goat anti-rabbit, Molecular Probes #A11011, 1:2.000) in Blocking Buffer. Coverslips were then mounted onto glass slides using a drop of mounting medium (ProLong Gold, Life Technologies) and sealed, prior to confocal microscopy analysis. A nuclear DNA was imaging by PI (Thermo Fisher, P3566), according to the manufacturer's recommendations.

NETs visualization was performed on a laser scanning confocal microscope FV10i-LIV (Olympus, Japan) equipped with a 60/1.2 NA immersion objective. The imaging was performed at excitation 499 nm/emission 520 nm (myeloperoxidase, green channel) and excitation 533 nm/emission 617 nm (DNA+PI, red channel). Confocal images were acquired with a scanning mode format of 1024×1024 pixels. The pinhole aperture was 1 Airy unit. Confocal images shown are representative images of six fields of view in different regions of slide. Post-rendering of the obtained images including cells autofluorescence subtraction were performed using Olympus cellSence software (Olympus licensed).

The results were analyzed using the Statistica 7 software: numerical data are given in the form « $M \pm m$ », where M is the arithmetic mean, m is the standard error of the arithmetic mean. To identify significant differences, the Student's t -index was used. Differences were considered significant at a level of $p < 0.05$ [13].

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Встановлено, що абсолютна кількість нейтрофілів (АНЧ) була збільшена у 2,6 разу у 7-добових щурят, що народилися від матерів з ХЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* та у 1,3 разу – за впливу ХЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis* порівняно з контрольними значеннями. Проведені дослідження дозволили встановити, що нейтрофіли здатні активно фагоцитувати частки латексу (ФЛ), причому виявлено, що внутрішньоклітинні кілінгові системи нейтрофілів більшою мірою активуються у щурят, що народилися від матерів з ХЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* (рис. 1).

У 1-місячних щурів обох дослідних підгруп, хоча абсолютна кількість нейтрофілів зменшується порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів, кількість нейтрофілів залишається більше контрольних значень, а здатність до фагоцитозу зменшується. У 2-місячних щурів абсолютна кількість нейтрофілів та активність фагоцитозу менше за контрольні показники (рис. 2).

Після загибелі нейтрофіли здатні виконувати антимікробну функцію за рахунок утворення NETs. При порівнянні фагоцитарної активності незмінених нейтрофілів та ефективності уловлювання бактерій в NETs встановлено, що NETs затримували (НЧ – кількість (число) антигенів в NETs) у 2,5 рази більше уроізольованих *Proteus mirabilis* та у 3 рази більше уроізольованих *Streptococcus pyogenes* у групі 7-добових щурів порівняно з контрольними значеннями. Аналогічна тенденція зберігається у групах 1- та 2-місячних

It was found that the absolute neutrophil count (ANC) was increased by 2.6 times in 7-day-old rats born to mothers with CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* and by 1.3 times under the influence of CGUID caused by *Proteus mirabilis* compared to control values. Conducted study allowed us to establish that neutrophils are capable of actively phagocytosing latex particles (LP), and it was found that the intracellular killing systems of neutrophils are more activated in rats born to mothers with CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* (Fig. 1).

In 1-month-old rats of both experimental subgroups, although the absolute number of neutrophils decreases compared to similar indicators in 7-day-old rats, the number of neutrophils remains higher than the control values, and phagocytic ability decreased. In 2-month-old rats, the absolute number of neutrophils and phagocytic ability were lower than control values (Fig. 2).

After death, neutrophils can perform an antimicrobial function by forming NETs. When comparing the phagocytic activity of unchanged neutrophils and the efficiency of trapping bacteria in NETs, it was found that NETs are capable of trapping (NA – number of antigens in NETs) in 2.5 times more *Proteus mirabilis* and in 3 times more *Streptococcus pyogenes* in the group of 7-day-old rats compared to control values. A similar tendency persisted in groups of 1- and 2-month-old rats. It was also found that under the action of *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* in monocultures the content of segmented neutrophils in the blood of 7-day-old rats decreased, and

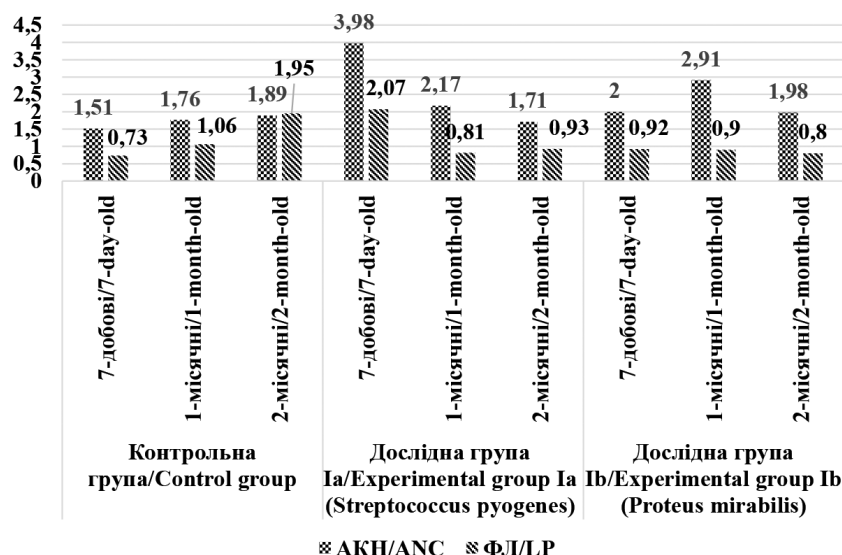


Рис. 1. Показники АКН та ФЛ (тис) у периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*
Fig. 1. Indicators of absolute neutrophil count and phagocytosing latex particles (thousand) in peripheral blood of rats exposed to maternal CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* during the prenatal period

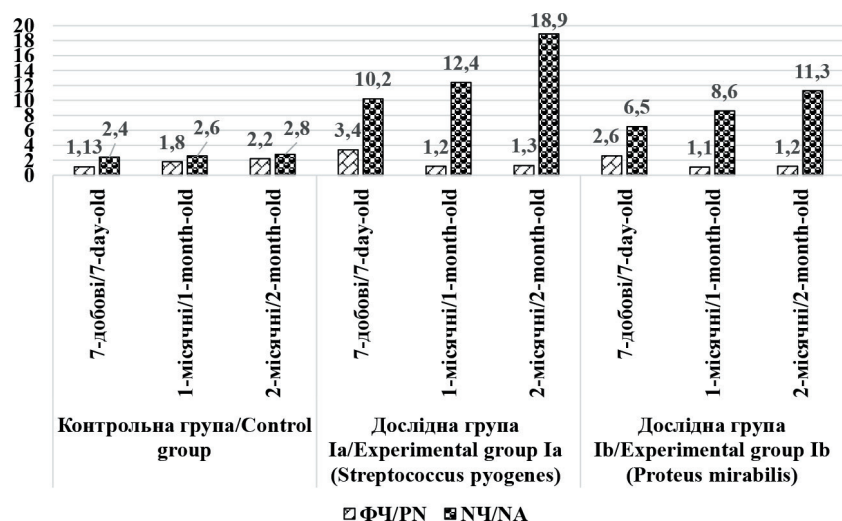


Рис. 2. Показники ФЧ та НЧ (ум.од) у периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*
Fig. 2. Indicators of phagocytic number and number of antigen in NETs (conditional units) in peripheral blood of rats exposed to maternal CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* during the prenatal period

щурів. Також було виявлено, що за дії монокультур – уроізолятів *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* вміст нейтрофілів із сегментованим ядром в крові 7-добових щурят знижується, а кількість NETs з антигенами збільшується. При цьому максимальні зміни цих показників спостерігаються за дії індуктора – уроізоляту *Streptococcus pyogenes*.

Таким чином, встановлено, що у 7-добових щурят від матерів з ХЗЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* фагоцитарна активність нейтрофілів більша, ніж за впливу ХЗЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*, а ефективність уловлювання *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis* у NETs перевищує поглинання зазначених уроізолятів нейтрофілами при фагоцитозі, а у 1- та 2-місячних щурів обох дослідних підгруп активність фагоцитозу знижується, а ефективність уловлювання антигенів у NETs – значно збільшується порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів та контрольної групи.

the number of NETs with antigens increased. At the same time, the maximum changes in these indicators were observed under the action of *Streptococcus pyogenes*.

Thus, it was established that in 7-day-old rats from mothers with chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes*, the phagocytic activity of neutrophils was higher than under the influence of chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis*, and the efficiency of capturing bacteria in NETs exceeded the absorption of these uroisolates by neutrophils during phagocytosis, while in 1- and 2-month-old rats of both experimental subgroups, phagocytosis activity decreased, and the efficiency of antigen capture in NETs significantly increased compared to similar indicators in 7-day-old rats and the control group.

Confocal scanning microscopy was used to visualize the presence of NETs: nuclear DNA visualized in red channel, NETs-associated myeloperoxidase visualized

За допомогою конфокальної сканувальної мікроскопії було візуалізовано наявність структур поза-клітинних пасток нейтрофілів: ядерна ДНК флуоресцює за червоним каналом, асоційована з NETs мієлопероксидаза флуоресцює за зеленим каналом. Найбільше NETs-подібних структур з антигенами спостерігалось у 2-місячних щурят, що народилися від матерів з ХЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes* (рис. 3а) порівняно з утворенням NETs за активації *Proteus mirabilis* (рис. 3б).

in green channel. The largest number of NET-like structures with antigens was observed in 2-month-old rats born to mothers with chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes* (Fig. 3a) compared to NETs formation upon activation of *Proteus mirabilis* (Fig. 3b).

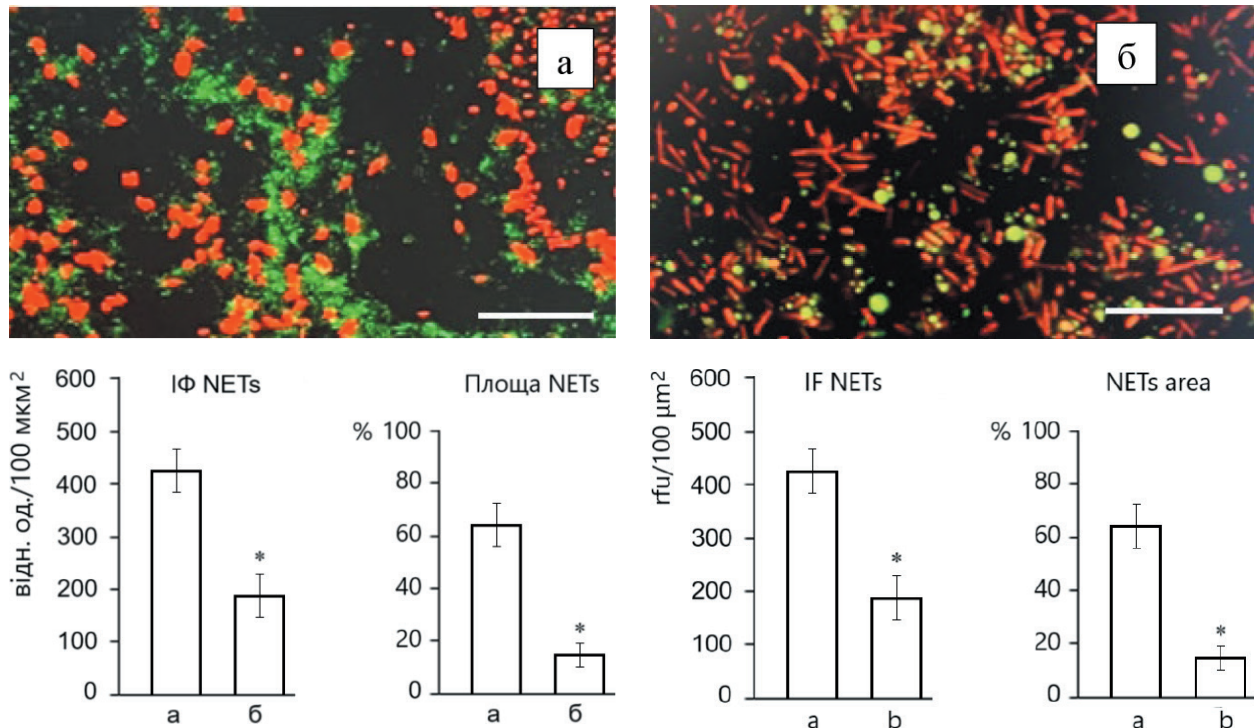


Рис. 3. NETs з антигенами у периферичній крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* (а) та *Proteus mirabilis* (б). Зелений канал флуоресценції – мієлопероксидаза (анті МПО-Alexa 488), червоний канал – ядерна ДНК (PI). Масштабна лінійка 50 мкм. ІФ – інтенсивність флуоресценції, % – відсоток площі NETs від загальної площі поля зору (100%). * – зміни значущі відносно групи а (p < 0.05)

Fig. 3. NETs with antigens in the peripheral blood of rats exposed to maternal CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* (a) and *Proteus mirabilis* (b) during the prenatal period. Green fluorescence channel – myeloperoxidase (anti MPO-Alexa 488), red channel – nuclear DNA (PI). Scale bar 50 μm. IF – fluorescence intensity, rfu – relative fluorescence units, % – NETs area percentage of the total area measured in field of view (100%). * – the means are significantly different from the group a (p < 0.05)

Такі результати можна пояснити тим, що однією з ключових стратегій вірулентних уробактерій є вивільнення ферментів патогенності, таких як ДНКаз, яка впливає на викид ДНК нейтрофілом та утворення NETs. Уропатогени *Proteus mirabilis* можуть посилювати свою вірулентність шляхом підвищення ДНКазної активності і руйнувати NETs, як додатковий механізм імунного захисту при зниженій фагоцитарній активності. Натомість, уроізольяти *Streptococcus pyogenes*, навіть, при високій ДНКазній активності, уникають розпізнавання імунними клітинами за рахунок антигенної мімікрії, та експресують фактори вірулентності, які викликають надмірне утворення NETs, що може призвести до імунного ушкодження тканини нирок.

Провідну роль у формуванні та активації NETs в імунному гомеостазі відіграють ЛКБ, які є основою клітинного та гуморального імунітету, тому визначення патогенетичної ролі ЛКБ у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалось впливу материнського ХЗСС, викликаного уроізольятами *Streptococcus pyogenes* й *Proteus mirabilis*, є необхідним для

These results can be explained by the fact that one of the key strategies of virulent urobacteria is the release of pathogenicity enzymes, such as DNase, which affects DNA release by neutrophils and the formation of NETs. *Proteus mirabilis* can enhance their virulence by increasing DNase activity and destroying NETs as an additional immune defense mechanism when phagocytic activity is reduced. In contrast, *Streptococcus pyogenes* even with high DNase activity, evade recognition by immune cells through antigenic mimicry and express virulence factors that cause excessive NETs formation, which can lead to immune damage of kidney tissue.

LCPs play a leading role in the formation and activation of NETs in immune homeostasis. They are the basis of cellular and humoral immunity, therefore, determining the pathogenetic role of LCPs in offspring exposed to maternal CGUID caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* during the prenatal period is necessary to identify key criteria for establishing the risk of nephropathy development in offspring.

з'ясування ключових критеріїв для встановлення ризику розвитку нефропатології у потомства.

Дослідження рівня ЛКБ у сироватці крові показало, що у 7-добових щурів 1а групи рівень ЛКБ був підвищений у 1,2 разу, а у 1- та 2-місячних щурів – знижений у 1,3 та 1,6 разу порівняно з контрольними показниками. У щурів 1б групи спостерігалось виражене зниження вмісту ЛКБ: у 7-добових щурів – у 1,3 разу, у 1-місячних щурів – у 1,4 разу, у 2-місячних щурів – у 1,8 разу порівняно з контрольними значеннями (рис.4).

A study of LCPs levels in blood serum showed that in 7-day-old rats of group 1a, LCPs levels were by 1.2 times higher, while in 1- and 2-month-old rats, they were in 1.3 and 1.6 times lower than the control values. In rats of group 1b, a pronounced decrease in LCPs content was observed: in 7-day-old rats – by 1.3 times, in 1-month-old rats – by 1.4 times, in 2-month-old rats – by 1.8 times compared to control values (Fig. 4).

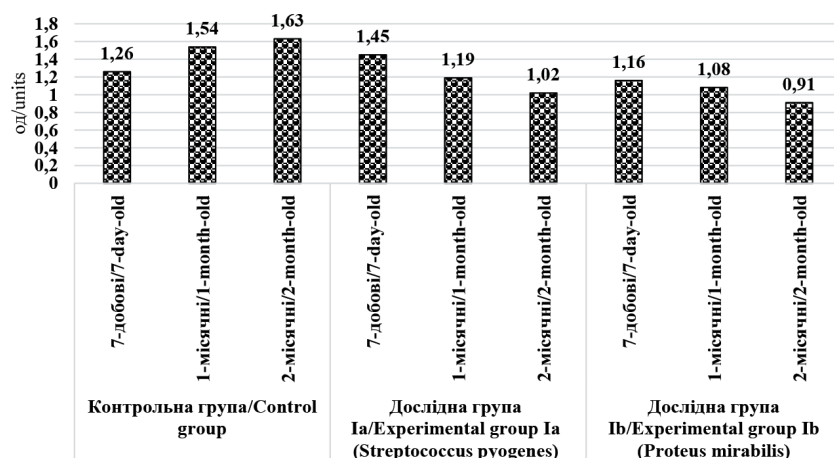


Рис. 4. Показники ЛКБ (од) у крові щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу материнського ХЗСС, спричиненого *Streptococcus pyogenes* та *Proteus mirabilis*

Fig. 4. Levels of LCPs (units) in the blood of rats exposed to maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes* and *Proteus mirabilis* during the prenatal period

Оскільки за своєю природою ЛКБ є модифікаторами дихальних і ферментативних процесів у фагоциті, медіаторами запалення, мають цитотоксичну, хемотаксичну та імуномодулювальну активність, підвищують проникність судин, то підвищення рівня ЛКБ у фагоцитах у 7-добових щурів, які в пренатальному періоді піддавалися впливу ХЗСС, спричиненому *Streptococcus pyogenes* свідчить про компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню ЛКБ у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту ЛКБ у щурів за впливу материнського ХЗСС, зумовленого *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є діагностичним критерієм ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу і може бути використаний як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді [14].

Таким чином, взаємозв'язок функціонування складових вродженого імунітету, таких як фагоцитоз, здатність до уловлювання антигенів у NETs та рівень продукції ЛКБ має велике значення при розвитку патологічних процесів, зокрема, нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології, оскільки вроджений імунітет використовує фагоцитоз, NETs і ЛКБ як основні механізми захисних процесів макроорганізму.

As LCPs are modifiers of respiratory and enzymatic processes in phagocytes, mediators of inflammation, have cytotoxic, chemotactic, and immunomodulatory activity, and increase vascular permeability, an increase in LCPs levels in phagocytes in 7-day-old rats exposed to chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Streptococcus pyogenes* during the prenatal period indicated a compensatory increase in phagocyte bactericidal activity, while the subsequent decrease in LCPs levels in 1- and 2-month-old rats and a significant decrease in LCPs content in rats exposed to maternal chronic genitourinary system inflammatory process caused by *Proteus mirabilis* leads to suppression of the mechanisms of phagocytosis completion and was a diagnostic criterion for the risk of developing nephropathy and further unfavorable course of the inflammatory process and can be used as a marker of systemic activation or suppression of the phagocytic response [14].

Thus, the relationship between the functioning of innate immune components, such as phagocytosis, the ability to capture antigens in NETs, and the level of LCPs production, is of great importance in the development of pathological processes, in particular, nephropathy in offspring exposed to prenatal maternal CGUID of bacterial etiology, since innate immunity uses phagocytosis, NETs, and LCPs as the main mechanisms of the macroorganism's defense processes.

ОБГОВОРЕННЯ

DISCUSSION

Аналіз даних літератури вказує на наукову та практичну значущість досліджень складових вродженого імунітету при розвитку патології нирок у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології [15, 16, 17, 18, 19].

Загальновідомо, що захворювання нирок є серйозною глобальною проблемою і потребує виявлення нових діагностичних біомаркерів. Хоча система лабораторної діагностики вдосконалюється, все ж таки є проблеми своєчасного виявлення ризику розвитку патології нирок. Показано, що NETs є новою функціональною моделлю нейтрофілів та сприяють прогресуванню захворювання нирок, опосередковуючи запальні реакції, тому мають значення в якості діагностичних маркерів [16].

Фахівці відділення нефрології лікарні Чаоян та Державної лабораторії захворювання нирок у Пекіні (Китай) на підставі проведених досліджень зазначили, що хоча NETs і стали предметом пильної уваги в дослідженнях, пов'язаних із встановлення ролі нейтрофілів при патології нирок, поточні дослідження в основному зосереджені на виявленні факторів, що індують формування NETs. Залишаються не досить зрозумілими основні клітинні механізми та потенційні варіації типів та компонентів NETs при різних патологічних станах [17].

Існують фахові публікації досліджень, в яких показано патогенетичне значення формування NETs при інфекційних захворюваннях бактеріальної етіології. Так, науковцями кафедри патології, мікробіології та імунології медичного центру університету Вандербільта (Нашвілл, Теннессі, США) встановили, що для досягнення максимальної бактерицидної активності нейтрофілів відбувається інтенсивний NETs: авторами в експерименті *in vivo* було показано, що вивільнення ферментів з первинних гранул у цитозоль є попередником NETs, і зниження інтенсивності первинної дегрануляції може вказувати на підвищений рівень NETs. Для ідентифікації NETs фахівцями було використано непроникний для мембран барвник для флуоресцентного забарвлення ДНК-NETs і ці дослідження безперечно підтверджують, що утворення NETs сприяє захисту макроорганізму під час системної інфекції бактеріального генезу [18]. Науковцями бактеріологічної лабораторії національного інституту охорони здоров'я Гамільтона (Монтана, США) та кафедри мікробіології та імунології університету Айови (Айова, США) було показано, що нейтрофіли в осередку бактеріального запалення фагоцитують мікроби та активуються для вироблення супероксиду та інших активних форм кисню. Нейтрофіли містять антимікробні пептиди та ферменти, які працюють разом з АФК для знищення поглинутих бактерій з подальшим вивільненням хромосомної ДНК, утворюючи NETs, які захоплюють та утримують патогени, що вважається важливим компонентом вродженого захисту макроорганізму. Автори описують утворення NETs як цитолітичний процес і одночасно зазначають, що внаслідок внутрішньофагосомного знищення бактерій, які є збудниками гнійно-запальних захворювань, відбувається вивільнення цитотоксичних антимікробних молекул, які можуть сприяти руйнуванню тканин макроорганізму та розвитку ускладнень [19].

Analysis of the literature data indicates the scientific and practical significance of studies of the components of innate immunity in the development of kidney pathology in offspring exposed to prenatal maternal chronic inflammatory processes of bacterial etiology [15, 16, 17, 18, 19].

It is well known that kidney disease is a serious global problem and requires the detection of new diagnostic biomarkers. Despite progress in laboratory diagnostics, there are remaining challenges in the early detection of kidney disease risk. NETs have been shown to be a new functional model of neutrophils and contribute to the progression of kidney disease by mediating inflammatory responses, therefore they are important as diagnostic markers [16].

Specialists from the nephrology department of Chaoyang Hospital and the State Laboratory of Kidney Disease in Beijing (China) reported that even though NETs have been the focus of research related to establishing the role of neutrophils in kidney disease, current studies mainly concentrate on finding the factors that trigger NET formation. However, it is still unclear what the exact cellular mechanisms and potential variations in NET types and components are in different pathological conditions [17].

There are professional publications of studies that show the pathogenetic significance of NETs formation in infectious diseases of bacterial etiology. Scientists from the Department of Pathology, Microbiology, and Immunology at Vanderbilt University Medical Center (Nashville, Tennessee, USA) have established that intensive NETs occur to achieve maximum bactericidal activity of neutrophils: in an *in vivo* experiment, the authors showed that the release of enzymes from primary granules into the cytosol is a precursor to NETs, and a decrease in the intensity of primary degranulation may indicate an increased level of NETs. To identify NETs, specialists used a membrane-impermeable dye for fluorescent staining of DNA-NETs, and these studies undoubtedly confirm that the formation of NETs contributes to the protection of the macroorganism during systemic infection of bacterial origin [18]. Scientists at the bacteriological laboratory of the Hamilton National Institute of Health (Montana, USA) and the Department of Microbiology and Immunology at the University of Iowa (Iowa, USA) have shown that neutrophils in the center of bacterial inflammation phagocytose microbes and are activated to produce superoxide and other active forms of oxygen. Neutrophils contain antimicrobial peptides and enzymes that work together with antigen phagocytosing cells to destroy engulfed bacteria, followed by the release of chromosomal DNA, forming NETs that capture and trap pathogens, which is considered an important component of the innate defense of the macroorganism. The authors describe the formation of NETs as a cytolytic process and simultaneously note that as a result of the intracellular destruction of bacteria that cause purulent-inflammatory diseases, cytotoxic antimicrobial molecules are released, which can contribute to the destruction of macroorganism tissues and the development of complications [19].

However, the above studies do not take into account the analysis of the complex interaction between the ability to capture antigens by NETs and phagocytosis and the role of LCPs in the development of nephropathy in offspring

Однак, вищезазначені дослідження не враховують аналіз комплексної взаємодії між здатністю до уловлювання антигенів NETs та при фагоцитозі й ролі ЛКБ при розвитку нефропатології у потомства, що піддавалося пренатальному впливу материнського хронічного запального процесу бактеріальної етіології.

Результати даного дослідження доповнюють наукові дані щодо патогенетичного значення NETs у розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗСС бактеріального ґенезу, та встановлено, що NETs забезпечують реалізацію роботи вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії ЛКБ у 7-добових щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* з подальшим їх фагоцитозом. Отримали подальший розвиток наукові положення щодо встановлення ролі ЛКБ у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу ХЗСС бактеріального ґенезу, та встановлено, що підвищення рівня ЛКБ у фагоцитах у 7-добових щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* свідчить про компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню ЛКБ у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту ЛКБ у щурів за впливу *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є прогностичною ознакою ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу. Тобто показник рівня ЛКБ, як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді, разом з визначенням динаміки показників про- та протизапальних профілів цитокінів у потомства за пренатального впливу материнського ХЗСС бактеріальної етіології може бути використаний з метою прогнозування дебюту нефропатології та перебігу захворювання [20]. Це дозволить попередити розвиток патології нирок у немовлят, що народилися від матерів з даною патологією та знизити ризик виникнення ускладнень, розробити алгоритми обстеження та лікування вагітних, прогнозування та профілактики сечостатевої інфекції бактеріальної етіології, зменшити ризик прогресування захворювання та розвитку рецидивів.

exposed to prenatal maternal chronic inflammatory processes of bacterial etiology.

The results of this study supplement scientific data on the pathogenetic significance of NETs in the development of nephropathy in offspring exposed to bacterial-induced CGUID during the prenatal period, and it has been established that NETs ensure the functioning of innate immunity through their bacteriostatic effect on pathogens with the activation of the bactericidal action of LCPs in 7-day-old rats under the influence of *Streptococcus pyogenes*, followed by their phagocytosis. Scientific provisions regarding the role of LCPs in offspring exposed to bacterial-induced CGUID during the prenatal period were further developed, and it was established that an increase in the level of LCPs in phagocytes in 7-day-old rats under the influence of *Streptococcus pyogenes* pathogenicity factors indicates a compensatory increase in the bactericidal activity of phagocytes, and a further decrease in LCPs levels in 1- and 2-month-old rats, and a significant decrease in LCPs content in rats under the influence of *Proteus mirabilis* leads to the suppression of phagocytosis completion mechanisms and is a prognostic sign of the risk of developing nephropathy and a subsequent unfavorable course of the inflammatory process. That is, the LCP level as a marker of systemic activation or suppression of the phagocytic response, together with the determination of the dynamics of pro and anti-inflammatory cytokine profiles in offspring under the prenatal influence of maternal CGUID of bacterial etiology can be used in order to prognose the onset of nephropathy and the course of the disease [20]. This will help prevent the development of nephropathy in infants born to mothers with this pathology and reduce the risk of complications, develop algorithms for the examination and treatment of pregnant women, predict and prevent urinary tract infections of bacterial etiology, and reduce the risk of disease progression and recurrence.

ВИСНОВКИ

Виявлено, що внутрішньоклітинні кілінгові системи нейтрофілів більшою мірою активуються у 7-добових щурят, що народилися від матерів з ХЗСС, зумовленим *Streptococcus pyogenes*. У 1-місячних щурів обох дослідних підгруп, хоча абсолютна кількість нейтрофілів зменшується порівняно з аналогічними показниками 7-добових щурів, кількість нейтрофілів залишається більше контрольних значень, а здатність до фагоцитозу зменшується. У 2-місячних щурів абсолютна кількість нейтрофілів та активність фагоцитозу менше за контрольні показники.

Встановлено, що NETs забезпечують роботу вродженого імунітету за рахунок бактеріостатичної дії на патогени з активацією бактерицидної дії ЛКБ у 7-добових щурів за впливу *Streptococcus pyogenes* з подальшим їх фагоцитозом.

Встановлено, що підвищення рівня ЛКБ у фагоцитах у 7-добових щурів за впливу факторів патогенності *Streptococcus pyogenes* свідчить про

CONCLUSIONS

It was found that intracellular killing systems of neutrophils were more activated in 7-day-old rats born to mothers with CGUID caused by *Streptococcus pyogenes*. In 1-month-old rats of both experimental subgroups, although the absolute number of neutrophils decreased compared to similar indicators in 7-day-old rats, the number of neutrophils remained higher than the control values, and the ability to phagocytose decreased. In 2-month-old rats, the absolute number of neutrophils and phagocytosis activity were lower than the control values.

It was established that NETs ensure the functioning of innate immunity due to their bacteriostatic effect on pathogens with the activation of the bactericidal action of LCPs in 7-day-old rats under the influence of *Streptococcus pyogenes*, followed by their phagocytosis.

It was found that an increase in LCPs level in phagocytes in 7-day-old rats under the influence of *Streptococcus pyogenes* pathogenicity factors indicated

компенсаторне підвищення бактерицидності фагоцитів, а подальше зниження рівню ЛКБ у 1- та 2-місячних щурів та значне зниження вмісту ЛКБ у щурів за впливу *Proteus mirabilis*, призводить до пригнічення механізмів завершеності фагоцитозу і є прогностичною ознакою ризику розвитку нефропатології та у подальшому несприятливого перебігу запального процесу. Тобто показник рівня ЛКБ може бути використаний як маркер системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді.

Визначені маркери системної активації або пригнічення фагоцитарної відповіді дозволять попередити розвиток нефропатології у немовлят, що народилися від матерів з ХЗСС бактеріальної етіології та знизити ризик виникнення ускладнень, розробити алгоритми обстеження та лікування вагітних, прогнозування та профілактики сечостатевої інфекції бактеріальної етіології, зменшити ризик прогресування захворювання та розвитку рецидивів.

a compensatory increase in the bactericidal activity of phagocytes, and a subsequent decrease in LCPs levels in 1- and 2-month-old rats and a significant decrease in LCPs content in rats under the influence of *Proteus mirabilis* leads to suppression of phagocytosis completion mechanisms and was a prognostic sign of the risk of developing nephropathy and a subsequent unfavorable course of the inflammatory process. That is, the LCPs level indicator can be used as a marker of systemic activation or suppression of the phagocytic response.

The identified markers of systemic activation or suppression of the phagocytic response will make it possible to prevent the development of nephropathy in infants born to mothers with CGUID of bacterial etiology and reduce the risk of complications, develop algorithms for the examination and treatment of pregnant women, predict and prevent urinary tract infections of bacterial etiology, and reduce the risk of disease progression and recurrence.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Jaillon S., Galdiero M.R., Del Prete D., Cassatella M.A., Garlanda C., Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2013; Vol. 35, № 4. P. 377–394. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0374-8>
2. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S.E., Wang Q., Gutierrez M.G., Brown G.D., et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nature Immunology*. 2014; Vol. 15, № 11. P. 1017–1025. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2987>
3. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004; Vol. 303, № 5663. P. 1532–1535. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
4. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2007; Vol. 176, № 2. P. 231–241. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
5. Desai J., Kumar S.V., Mulay S.R., Konrad L., Romoli S., Schauer C., et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1–RIPK3–MLKL signaling. *European Journal of Immunology*. 2016; Vol. 46, № 1. P. 223–229. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545605>
6. Filipczak N., Yalamarty S.S.K., Li X., Pathriker T.V., Pinapati R., Vanjara B., et al. Neutrophil extracellular traps: Formation, pathological roles, and nanoparticle-based therapeutic targeting strategies. *Journal of Controlled Release*. 2025; Vol. 387, № 1. P. 114220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114220>
7. Wang Y., Du C., Zhang Y., Zhu L. Composition and function of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules*. 2024; Vol. 14, № 4. P. 416. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14040416>
8. Dömer D., Walther T., Möller S., Behnen M., Laskay T. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils. *Frontiers in Immunology*. 2021; Vol. 12, № 1. P. 636954. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636954>
9. Cocchiari P., De Pasquale V., Della Morte R., Tafuri S., Avallone L., Pizard A., et al. The multifaceted role of the lysosomal protease cathepsins in kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2017; Vol. 5, № 1. P. 114. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114>
10. Myroshnychenko M., Mishyn Yu. Chronic inflammatory process of the urinary system in Wistar albino Glaxo rats population: Development of own modeling methodology. *Prospects and Innovations of Science. Series Medicine*. 2025; Vol. 7, № 53. P. 1748–1767. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7\(53\)-1748-1767](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7(53)-1748-1767)
11. Zychlinsky Scharff A., Albert M.L., Ingersoll M.A. Urinary tract infection in a small animal model: Transurethral catheterization of male and female mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017; № 130. P. 54432. DOI: <https://doi.org/10.3791/54432>
12. Fedoruk O.S., Stepanchenko M.S. Method for modeling acute obstructive pyelonephritis: utility model patent. Patent of Ukraine № 95224/U. IPC G09B 23/28. Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, 2014. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/888315/>
13. Guo X., Xue F. *Textbook of Medical Statistics*. Zhengzhou: Zhengzhou University Press, 2024. 220 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-99-7390-3>
1. Jaillon S., Galdiero MR, DelPrete D., Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2013;35(4):377–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0374-8>
2. Branzk N, Lubojemska A, Hardison SE, Wang Q, Gutierrez MG, Brown GD, et al. Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophil extracellular traps in response to large pathogens. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1017–25. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2987>
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303(5663):1532–5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1092385>
4. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *Journal of Cell Biology*. 2007;176(2):231–41. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
5. Desai J, Kumar SV, Mulay SR, Konrad L, Romoli S, Schauer C, et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1–RIPK3–MLKL signaling. *European Journal of Immunology*. 2016;46(1):223–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545605>
6. Filipczak N, Yalamarty SSK, Li X, Pathriker TV, Pinapati R, Vanjara B, et al. Neutrophil extracellular traps: formation, pathological roles, and nanoparticle-based therapeutic targeting strategies. *Journal of Controlled Release*. 2025;387:114220. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114220>
7. Wang Y, Du C, Zhang Y, Zhu L. Composition and function of neutrophil extracellular traps. *Biomolecules*. 2024;14(4):416. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom14040416>
8. Dömer D, Walther T, Möller S, Behnen M, Laskay T. Neutrophil extracellular traps activate proinflammatory functions of human neutrophils. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:636954. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636954>
9. Cocchiari P, DePasquale V, DellaMorte R, Tafuri S, Avallone L, Pizard A, et al. The multifaceted role of the lysosomal protease cathepsins in kidney disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2017;5:114. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2017.00114>
10. Myroshnychenko M, Mishyn Yu. Chronic inflammatory process of the urinary system in Wistar albino Glaxo rats population: development of own modeling methodology. *Prospects and Innovations of Science. Series Medicine*. 2025;7(53):1748–67. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7\(53\)-1748-1767](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-7(53)-1748-1767)
11. Zychlinsky Scharff A, Albert ML, Ingersoll MA. Urinary tract infection in a small animal model: transurethral catheterization of male and female mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2017;130:54432. DOI: <https://doi.org/10.3791/54432>
12. Fedoruk OS, Stepanchenko MS. Method for modeling acute obstructive pyelonephritis: utility model patent. Patent of Ukraine No. 95224/U. IPC G09B 23/28. Bukovinian State Medical University, Ministry of Health of Ukraine; 2014. URL: <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/888315/>
13. Guo X, Xue F. *Textbook of medical statistics*. Zhengzhou: Zhengzhou University Press; 2024:220. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-981-99-7390-3>

14. Surendran K., Vitiello S.P., Pearce D.A. Lysosome dysfunction in the pathogenesis of kidney diseases. *Pediatric Nephrology*. 2014; Vol. 29, № 12. P. 2253–2261. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2652-z>
15. Wang G., Dong Y., Qiao X., Jia C., Wang J., Chen G., et al. Clinical and experimental insights into the role of NETosis in IgA nephropathy pathogenesis. *Kidney Diseases*. 2025; Vol. 11, № 1. P. 450–468. DOI: <https://doi.org/10.1159/000546343>
16. Zhang Y., Li C., Jiang Q., Jiang Y., Xu G., Kao G., et al. Unraveling neutrophil extracellular traps: A new frontier in kidney disease therapy. *Life Sciences*. 2025; Vol. 379, № 1. P. 123892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123892>
17. Fu Y., Wang W., Gong N., Zheng X., Guo X., Zhuang K., et al. Neutrophil and neutrophil extracellular traps in acute kidney injury: From mechanisms to treatments. *Frontiers in Immunology*. 2025; Vol. 16, № 1. P. 1688207. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1688207>
18. Monteith A.J., Miller J.M., Maxwell C.N., Chazin W.J., Skaar E.P. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Science Advances*. 2021; Vol. 7, № 37. P. eabj2101. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2101>
19. DeLeo F.R., Allen L.H. Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. *Faculty Reviews*. 2020; Vol. 9, № 1. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.12703/r/9-25>
20. Мирошніченко М., Мішин Ю., Мішина М., Марченко І., Буров А. Аналіз цитокінового профілю у потомства, що піддавалося в пренатальному періоді впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи, спричиненого уропатогенами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes*. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2025. Т. 33, № 2(53). С. 168–177. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>
21. Surendran K., Vitiello S.P., Pearce D.A. Lysosome dysfunction in the pathogenesis of kidney diseases. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(12):2253–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2652-z>
22. Wang G., Dong Y., Qiao X., Jia C., Wang J., Chen G., et al. Clinical and experimental insights into the role of NETosis in IgA nephropathy pathogenesis. *Kidney Diseases*. 2025;11(1):450–68. DOI: <https://doi.org/10.1159/000546343>
23. Zhang Y., Li C., Jiang Q., Jiang Y., Xu G., Kao G., et al. Unraveling neutrophil extracellular traps: a new frontier in kidney disease therapy. *Life Sciences*. 2025;379:123892. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2025.123892>
24. Fu Y., Wang W., Gong N., Zheng X., Guo X., Zhuang K., et al. Neutrophil and neutrophil extracellular traps in acute kidney injury: from mechanisms to treatments. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1688207. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1688207>
25. Monteith A.J., Miller J.M., Maxwell C.N., Chazin W.J., Skaar E.P. Neutrophil extracellular traps enhance macrophage killing of bacterial pathogens. *Science Advances*. 2021;7(37):eabj2101. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj2101>
26. DeLeo F.R., Allen L.H. Phagocytosis and neutrophil extracellular traps. *Faculty Reviews*. 2020;9:25. DOI: <https://doi.org/10.12703/r/9-25>
27. Myroshnychenko M., Mishyn Yu., Mishyna M., Marchenko I., Burov A. Analysis of the cytokine profile in offspring exposed prenatally to maternal chronic inflammatory process of the urogenital system caused by uropathogenic isolates of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes*. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2):168–77. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-01>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими чинниками – збудниками ХЗЗСС, а саме уропатогенами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* та модельними умовами – відтворення ХЗЗСС на щурах популяції WAG. Досліди *in vivo* проводились на нащадках від самиць щурів популяції WAG з ХЗЗСС, спричиненим уропатогенами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* 7-добового, 1-місячного та 2-місячного віку та *in vitro* – було ізолювано клінічні штами *Proteus mirabilis* та *Streptococcus pyogenes* від вагітних жінок з ХЗЗСС у різних триместрах. У дослідження було відібрано штами з найвищим ступенем патогенності та вірулентності. Розмір груп є повним, що підтверджує точність і знижує ризик систематичних помилок. 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.

Limitations of the study

The authors of the manuscript clearly confirm that the interpretation of the results is limited by species factors—the causative agents of CGUID, namely *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* urinary isolates—and model conditions—the simulation of CGUID in WAG rats. *In vivo* experiments were done on the offspring of female rats from the WAG population with CGUID caused by *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* urinary isolates at 7 days, 1 month and 2 months of age, and *in vitro* – clinical strains of *Proteus mirabilis* and *Streptococcus pyogenes* were isolated from pregnant women with UTI in different trimesters. Strains with the highest degree of pathogenicity and virulence were selected for the study. The size of the groups is sufficient, which confirms the accuracy and reduces the risk of systematic errors. To minimize the impact, the Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments (ARRIVE) guidelines and Good Laboratory Practice (GLP) were used, protocols were standardized, and statistical procedures were fully described.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати потребують подальших досліджень для виявлення провідних патогенетичних критеріїв визначення ризику розвитку нефропатології у потомства, яке в пренатальному періоді піддавалося впливу материнського хронічного запального процесу сечостатевої системи бактеріальної етіології.

Prospects for further research

The obtained results require further research to identify the leading pathogenetic criteria for determining the risk of developing nephropathy in offspring that were exposed to maternal chronic inflammatory process of the genitourinary system of bacterial etiology in the prenatal period.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

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

Ethical Standards

The authors of the manuscript consciously 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 of 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

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 ухвалено Комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 1 від 10 вересня 2022 року).

of Health of Ukraine No. 944 of December 14, 2009 «On Approval of the Procedure for Conducting Preclinical Studies of Medicinal Products and Examination of Materials of Preclinical Studies of Medicinal Products», the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 «On the Protection of Animals from Cruelty», etc.).

The study was approved by the Ethics and Bioethics Commission of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 1 dated September 10, 2022).

Використання штучного інтелекту

Use of Artificial Intelligence

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.

The authors of the manuscript consciously certify that during the conduct of the research and the preparation of this manuscript, they did not use any tools or services of generative artificial intelligence to perform any of the tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work from conceptualization to final editing were performed without the involvement of generative artificial intelligence, exclusively by the authors.

Первинні дані та матеріали

Primary Data and Materials

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.

The authors of the manuscript consciously certify that the work uses the results of their own experimental studies, which were systematized and analyzed by the authors. The primary data include aggregated indicators, laboratory results, experimental protocols, and the obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and may be provided upon a justified request to the corresponding author, taking into account ethical standards and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками приватної особи. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Патогенетичні механізми негативного впливу хронічного запального процесу сечостатевої системи щурів-матерів у період вагітності на морфофункціональний стан органів потомства», номер державної реєстрації 0123U100198, термін виконання 2022–2027 рр.

Funding was provided by private individuals. The article is a fragment of the planned research work of the Department of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Pathogenetic mechanisms of the negative impact of chronic inflammatory process of the genitourinary system of maternal rats during pregnancy on the morphofunctional state of the organs of the offspring», state registration number 0123U100198, execution period 2022–2027.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мішин Юрій Михайлович – аспірант кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

моб.: +38 (099) 155-82-66

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих даних, статистична обробка даних, написання тексту статті, формулювання висновків.

Маланчук Світлана Геннадіївна – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: s.malanchuk@karazin.ua

моб.: +38 (050) 953-95-00

Внесок автора: проведення мікроскопічного дослідження нейтрофілних позаклітинних пасток, аналіз літературних даних.

Mishyn Yuriy Mykhailovych – Postgraduate student of General and Clinical Pathological Physiology named after D.O. Alpern of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ymmishyn.po22@knmu.edu.ua

tel.: +38 (099) 155-82-66

Author's contribution: conducting experimental research, analyzing and interpreting the obtained data, statistical analysis of obtained data, writing the text of the article, formulating conclusions.

Malanchuk Svitlana Henadiivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Associate Professor 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;

e-mail: s.malanchuk@karazin.ua

tel.: +38 (050) 953-95-00

Внесок автора: microscopic examination of neutrophil extracellular traps, analysis of literature data.

Мишина Марина Митрофанівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка 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: mm.mishina@knmu.edu.ua
моб.: +38 (050) 608-21-17

Внесок автора: відтворення моделі хронічного материнського запального захворювання сечостатевої системи, редагування статті.

Мозгова Юлія Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент, 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: ya.mozghova@knmu.edu.ua
моб.: +38 (093) 948-82-07

Внесок автора: відтворення моделі хронічного материнського запального захворювання сечостатевої системи, редагування статті.

Марченко Ірина Анатоліївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, 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: ia.marchenko@knmu.edu.ua
моб.: +38 (093) 719-66-90

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень.

Кот Юрій Григорович – кандидат біохімічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: yurii.kot@karazin.ua
моб.: +38 (093) 973-17-73

Внесок автора: проведення мікроскопічного дослідження нейтрофільних позаклітинних пасток.

Mishyna Maryna Mytrofanivna – Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mm.mishina@knmu.edu.ua
tel.: +38 (050) 608-21-17.

Author's contribution: reproduction of a model of chronic maternal inflammatory disease of the genitourinary system, article editing.

Mozgova Yuliya Anatoliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ya.mozghova@knmu.edu.ua
tel.: +38 (093) 948-82-07

Author's contribution: reproduction of a model of chronic maternal inflammatory disease of the genitourinary system, article editing.

Marchenko Iryna Anatoliivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology named after D.P. Grynyov of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: ia.marchenko@knmu.edu.ua
tel.: +38 (093) 719-66-90

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research.

Kot Yurii Hryhorovych – Candidate of Sciences in Biochemistry, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biochemistry 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: yurii.kot@karazin.ua
tel.: +38 (093) 973-17-73

Author's contribution: microscopic examination of neutrophil extracellular traps.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 01.09.2025	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 25.10.2025	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 19.11.2025	Опубліковано <i>Published</i> 24.11.2025
--	---	---	--

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-05>

УДК: 616.72-002.77:615.276



Конусно-променева томографічна оцінка модуляції протизапальної дії німесуліді та кеторолаку безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами при експериментальному ревматоїдному артриті

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

Матвієнко 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

Cone-beam tomographic evaluation of the modulation of the anti-inflammatory effect of nimesulide and ketorolac by cell-free cryopreserved biological agents in experimental rheumatoid arthritis

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:

ревматоїдний артрит, нестероїдні протизапальні засоби, безклітинні біологічні засоби, кріоконсервування, плацента, мезенхімальні стовбурові клітини, кондиціоноване середовище, конусно-променева комп'ютерна томографія.

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., Матвієнко М.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматоїдний артрит є хронічним системним імунізопальним захворюванням, що супроводжується прогресуючим ураженням суглобів, ремоделюванням кісткової тканини та стійкою функціональною недостатністю. Нестероїдні протизапальні препарати широко застосовуються для контролю болю і запалення, однак їх дія обмежується переважно медіаторною ланкою запалення і не впливає на ключові імуніопатогенетичні механізми. У зв'язку з цим актуальним є пошук комбінованих підходів, що поєднують фармакологічну протизапальну дію з імунотулювальним впливом безклітинних біологічних засобів, а також розробка об'єктивних методів кількісної оцінки ефективності такої терапії.

Мета роботи – оцінити модуляцію протизапальної дії німесуліді та кеторолаку безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами (кріоекстрактом плаценти та кондиціонованим середовищем мезенхімальних стромальних клітин) в умовах експериментального ад'ювантного артриту у щурів шляхом кількісного аналізу змін об'єму суглобів за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 42 самцях щурів з індукованим ад'ювантним артритом, яких рандомізували на 6 експериментальних груп. Лікування проводили з 14 по 28 добу експерименту. Кількісну оцінку змін суглобів здійснювали методом конусно-променевої комп'ютерної томографії на «0» (вихідні показники), 14-й та 28-й день експерименту з розрахунком умовного об'єму плесно-фалангового суглоба на основі лінійних морфометричних показників.

Результати. У щурів з ад'ювантним артритом без лікування об'єм суглоба до 28-ї доби збільшувався на 147,4% порівняно з вихідним рівнем, що свідчило про

прогресування запального процесу. Монотерапія німесулідом або кеторолаком забезпечувала зниження об'єму суглоба відповідно на 38,2% та 46,3% порівняно з нелікованими тваринами, однак показники залишалися значно вищими за інтактні значення. Комбіноване застосування німесуліду з кріоекстрактом плаценти приводило до найбільш вираженого зменшення об'єму суглоба, який перевищував інтактний рівень лише на 10,8%. Поєднання кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин також забезпечувало істотне зниження запальних змін, з перевищенням інтактних значень на 14,9%. Обидві комбінації достовірно перевищували ефективність монотерапії.

Висновки. Комбіноване застосування нестероїдних протизапальних препаратів з безклітинними біологічними засобами є більш ефективним для зменшення суглобового запалення при експериментальному ад'ювантному артриті, ніж монотерапія. Конусно-променева комп'ютерна томографія з морфометричним аналізом дозволяє об'єктивно кількісно оцінювати динаміку запальних змін у суглобах.

Для цитування:

Студент В.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С. Конусно-променева томографічна оцінка модуляції протизапальної дії німесуліду та кеторолаку безклітинними кріоконсервованими біологічними засобами при експериментальному ревматоїдному артриті. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 228–246. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-05>

Keywords:

rheumatoid arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, cell-free biological products, cryopreservation, placenta, mesenchymal stromal cells, conditioned medium, cone-beam computed tomography.

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., Hladkykh F.V.,
Liadova T.I., Matvieienko M.S., 2025

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis is a chronic systemic immune-inflammatory disease accompanied by progressive joint damage, bone tissue remodeling, and persistent functional impairment. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are widely used to control pain and inflammation; however, their action is mainly limited to mediator-dependent inflammatory pathways and does not affect the key immunopathogenetic mechanisms of the disease. Therefore, the development of combined therapeutic approaches that integrate pharmacological anti-inflammatory effects with the immunomodulatory potential of cell-free biological products, as well as the use of objective quantitative methods for assessing treatment efficacy, remains highly relevant.

Purpose – to evaluate the modulation of the anti-inflammatory effects of nimesulide and ketorolac by cell-free cryopreserved biological products, namely placental cryoextract and conditioned medium of mesenchymal stromal cells, in rats with experimental adjuvant-induced arthritis using quantitative analysis of joint volume changes based on cone-beam computed tomography.

Materials and Methods. The study was conducted on 42 male rats with induced adjuvant-induced arthritis, randomly allocated into 6 experimental groups. Treatment was administered from day 14 to day 28 of the experiment. Quantitative assessment of joint changes was performed using cone-beam computed tomography at baseline, day 14, and day 28, with calculation of the conditional volume of the metatarsophalangeal joint based on linear morphometric parameters.

Results. In rats with adjuvant-induced arthritis without treatment, joint volume increased by 147.4% by day 28 compared to baseline values, indicating progressive inflammatory development. Monotherapy with nimesulide or ketorolac reduced joint volume by 38.2% and 46.3%, respectively, compared to untreated animals; however, the values remained significantly higher than those observed in intact rats. Combined administration of nimesulide with placental cryoextract resulted in the most pronounced reduction in joint volume, exceeding intact levels by only 10.8%. The combination of ketorolac with conditioned medium of mesenchymal stromal cells also provided a significant reduction in inflammatory changes, with joint volume exceeding intact values by 14.9%. Both combined treatment regimens demonstrated significantly greater efficacy than monotherapy.

Conclusions. Combined administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs with cell-free biological products is more effective in reducing joint inflammation in experimental adjuvant-induced arthritis than monotherapy. Cone-beam computed tomography with morphometric analysis allows objective quantitative assessment of the dynamics of inflammatory changes in joints.

For citation:

Student VO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS. Cone-beam tomographic evaluation of the modulation of the anti-inflammatory effect of nimesulide and ketorolac by cell-free cryopreserved biological agents in experimental rheumatoid arthritis. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):228–246. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-05>

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АА – ад'ювантний артрит
БКБЗ – безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби
ЕПЛ – екстракт плаценти людини

ABBREVIATIONS

AA – adjuvant arthritis
CF-CBPs – cell-free cryopreserved biological products
HPE – human placental extract

КЕП – кріоекстракт плаценти
KET – кеторолак
KIA – колаген-індукований артрит
КПКТ – конусно-променева комп'ютерна томографія
КС-МСК – кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин
КТ – комп'ютерна томографія
МСК – мезенхімальні стовбурові клітини
НІМ – німесулід
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні препарати
РА – ревматоїдний артрит
ЦОГ – циклооксигеназа

PCE – placental cryoextract
KET – ketorolac
CIA – collagen-induced arthritis
CBCT – cone-beam computed tomography
MSC-CM – mesenchymal stem cell-conditioned medium
CT – computed tomography
MSCs – mesenchymal stem cells
NIM – nimesulide
NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs
RA – rheumatoid arthritis
COX – cyclooxygenase

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне системне імунізапальне захворювання, для якого характерні персистуюче синовіальне запалення, прогресуюче ураження кістково-хрящових структур та формування функціональної недостатності. Патогенез РА визначається складною взаємодією між вродженими та адаптивними ланками імунітету, а клінічно значущі структурні зміни в суглобі є прямим наслідком тривалої цитокін-опосередкованої та клітинно-опосередкованої активації імунної відповіді [1, 2, 3].

У центральному імуніопатогенетичному каскаді РА важливе місце посідає активація макрофагів, дендритних клітин, Т-лімфоцитів та синовіальних фібробластів із формуванням стабільної мережі прозапальних медіаторів. Зокрема, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6) та інтерлейкін-17 (IL-17) беруть участь у підтриманні хронічного запалення, індукції матриксних металопротеїназ і посиленні деструктивних процесів у суглобі; при цьому TNF і IL-17 можуть діяти синергічно, потенціюючи продукцію патогенетично значущих молекул синовіальними фібробластами [4]. Важливим «мостом» між імунним запаленням і кістковою деструкцією є остеоімунологічні механізми: цитокін-індукована експресія ліганда активатора рецептора ядерного фактора каппа-В (*Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand* – RANKL) та активація остеокластогенезу сприяють ерозивним змінам і ремоделюванню кістки при РА [5].

Експериментальне моделювання ревматоїдноподібного ураження суглобів часто здійснюють на моделі ад'ювантного артриту (AA), яка має виражений імунізапальний компонент і відтворює ключові риси хронічного артриту, включно з клітинною інфільтрацією, цитокінову дисрегуляцією та прогресією суглобового запалення. Саме тому AA широко застосовують для вивчення імунологічних механізмів протизапальної терапії та порівняльної оцінки різних фармакологічних і біологічних підходів [6, 7].

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗЗ) залишаються одним із базових засобів контролю болю та запалення при артритах. Їх ключовий механізм дії пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази (ЦОГ) і, як наслідок, зменшенням синтезу простагландинів та інших ейкозаноїдів, які беруть участь у вазодилатації, набряку, гіпералгезії й підтриманні запальної реакції. Німесулід (НІМ) описують як НПЗЗ із відносною/переважною селективністю щодо COX-2 та додатковими фармакологічними особливостями (зокрема, поза суто простагландиною ланкою), що може мати значення для тканинно-імунних взаємодій у вогнищі запалення [8]. Кеторолак (KET) є НПЗЗ із потужною

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic immune-inflammatory disease characterized by persistent synovial inflammation, progressive damage to bone and cartilage structures, and the development of functional impairment. The pathogenesis of RA is determined by complex interactions between the innate and adaptive immune systems, and clinically significant structural changes in the joint are a direct consequence of prolonged cytokine-mediated and cell-mediated activation of the immune response [1, 2, 3].

In the central immunopathogenetic cascade of RA, activation of macrophages, dendritic cells, T lymphocytes, and synovial fibroblasts plays a key role, leading to the formation of a stable network of pro-inflammatory mediators. In particular, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-17 (IL-17) are involved in maintaining chronic inflammation, inducing matrix metalloproteinases, and enhancing destructive processes in the joint; TNF and IL-17 may act synergistically, potentiating the production of pathogenetically significant molecules by synovial fibroblasts [4]. An important «bridge» between immune inflammation and bone destruction is osteoimmunological mechanisms: cytokine-induced expression of the Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand (*Receptor Activator of Nuclear Factor kappa-B Ligand* – RANKL) and activation of osteoclastogenesis contribute to erosive changes and bone remodeling in RA [5].

Experimental modeling of rheumatoid-like joint damage is often performed using the adjuvant arthritis (AA) model, which has a pronounced immune-dependent component and reproduces key features of chronic arthritis, including cellular infiltration, cytokine dysregulation, and progression of joint inflammation. Therefore, AA is widely used to study immunological mechanisms of anti-inflammatory therapy and for comparative evaluation of various pharmacological and biological approaches [6, 7].

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) remain one of the basic means of controlling pain and inflammation in arthritis. Their key mechanism of action is associated with inhibition of cyclooxygenase (COX) and, consequently, a reduction in the synthesis of prostaglandins and other eicosanoids involved in vasodilation, edema, hyperalgesia, and maintenance of the inflammatory response. Nimesulide (NIM) is described as an NSAID with relative/preferential selectivity toward COX-2 and additional pharmacological features (in particular, beyond the purely prostaglandin pathway), which may be relevant to tissue-immune interactions at the site of inflammation [8]. Ketorolac (KET) is an NSAID with potent analgesic and anti-inflammatory

аналгетичною та протизапальною активністю, що реалізується через ЦОГ-опосередковані механізми; фармакологічні огляди підкреслюють його ефективність у контролі болю та запалення, але також наголошують на обмеженнях безпеки при тривалому застосуванні [9].

Водночас НПЗЗ переважно впливають на медіаторну (простагландинову) ланку запалення і не усувають фундаментальної імунної дизрегуляції, що лежить в основі РА. Це зумовлює інтерес до комбінованих стратегій, у яких протизапальна фармакотерапія доповнюється засобами, здатними модулювати імунну відповідь. Одним із перспективних напрямків розглядають безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби (БКБЗ), які містять комплекс біоактивних молекул (розчинні фактори та/або позаклітинні везикули), потенційно здатних впливати на цитокінові мережі та фенотипи імунних клітин без введення живих клітин [10, 11, 12].

Особливе місце серед БКБЗ займають мезенхімальні стовбурові клітини (МСК)-асоційований секретом: узагальнені дані вказують, що імуномодуляторні ефекти МСК значною мірою опосередковуються їхнім секреторним профілем і здатністю змінювати взаємодію між клітинами вродженого та адаптивного імунітету (включно з макрофагами та Т-клітинними субпопуляціями) [12, 13]. У цьому контексті кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК) розглядають як безклітинний продукт, що може реалізувати частину імунорегуляторних властивостей МСК; сучасні огляди терапій на основі секретому МСК підкреслюють його потенціал для контролю запалення при імунозапальних захворюваннях, зокрема через вплив на цитокіновий баланс і клітинні ефекторні механізми [13, 14, 15].

Іншим видом БКБЗ, який привертає увагу як джерело біоактивних регуляторних молекул, є кріоекстракт плаценти (КЕП). Огляди, присвячені плацентарним екстрактам, узагальнюють дані про їхні протизапальні властивості та потенційну здатність впливати на імунні відповіді, що робить такі засоби цікавими кандидатами для ад'ювантного використання на моделях хронічного запалення [16, 17].

Ключовою методичною задачею у дослідженнях імунозапальної терапії є вибір об'єктивних кількісних показників, які відображають вираженість локального запалення та його наслідків у суглобі. Сучасні методи променевої візуалізації дозволяють поєднати морфологічну оцінку з кількісним аналізом змін. Конусно-променева комп'ютерна томографія (КПКТ) є різновидом томографічної візуалізації з високою просторовою роздільною здатністю для кісткових структур та можливістю мультипланарних реконструкцій; у клінічних і прикладних роботах КПКТ демонструє діагностичну цінність для оцінки дегенеративно-запальних змін у дрібних суглобах і кісткових компонентах [18, 19]. Хоча КПКТ не є прямим «імунологічним» тестом, морфометричні показники (зокрема лінійні розміри та похідні інтегральні величини на кшталт умовного об'єму суглоба) можуть розглядатися як об'єктивні сурогатні маркери інтенсивності імунозапалення, оскільки набряк, інфільтрація та тканинна проліферація є наслідком цитокін-опосередкованих і клітинних механізмів. Додатково, дослідження на тваринних моделях запального артриту показують, що комп'ютерна томографія може застосовуватися для кількісного аналізу структурних змін і пов'язаних із запаленням феноменів у суглобі [20].

activity mediated through COX-dependent mechanisms; pharmacological reviews emphasize its effectiveness in controlling pain and inflammation, while also noting safety limitations with long-term use [9].

At the same time, NSAIDs mainly affect the mediator (prostaglandin) component of inflammation and do not eliminate the fundamental immune dysregulation underlying RA. This drives interest in combined strategies in which anti-inflammatory pharmacotherapy is supplemented with agents capable of modulating the immune response. One promising direction involves cell-free cryopreserved biological products (CF-CBPs) containing a complex of bioactive molecules (soluble factors and/or extracellular vesicles) potentially capable of influencing cytokine networks and immune cell phenotypes without the administration of living cells [10, 11, 12].

A special place among CF-CBPs is occupied by mesenchymal stem cell (MSC)-associated secretome: accumulated data indicate that the immunomodulatory effects of MSCs are largely mediated by their secretory profile and their ability to alter interactions between innate and adaptive immune cells (including macrophages and T-cell subpopulations) [12, 13]. In this context, mesenchymal stem cell-conditioned medium (MSC-CM) is considered a cell-free product capable of reproducing part of the immunoregulatory properties of MSCs; contemporary reviews of MSC secretome-based therapies emphasize its potential for controlling inflammation in immune-inflammatory diseases, particularly through effects on cytokine balance and cellular effector mechanisms [13, 14, 15].

Another type of CF-CBP that attracts attention as a source of bioactive regulatory molecules is placental cryoextract (PCE). Reviews devoted to placental extracts summarize data on their anti-inflammatory properties and potential ability to influence immune responses, making such agents interesting candidates for adjuvant use in models of chronic inflammation [16, 17].

A key methodological task in studies of immune-inflammatory therapy is the selection of objective quantitative indicators that reflect the severity of local inflammation and its consequences in the joint. Modern imaging methods allow morphological assessment to be combined with quantitative analysis of changes. Cone-beam computed tomography (CBCT) is a type of tomographic imaging with high spatial resolution for bone structures and the capability for multiplanar reconstructions; in clinical and applied studies, CBCT demonstrates diagnostic value for assessing degenerative-inflammatory changes in small joints and bone components [18, 19]. Although CBCT is not a direct «immunological» test, morphometric parameters (including linear dimensions and derived integral values such as conditional joint volume) can be considered objective surrogate markers of immune-inflammatory intensity, since edema, infiltration, and tissue proliferation result from cytokine-mediated and cellular mechanisms. In addition, studies in animal models of inflammatory arthritis show that computed tomography can be used for quantitative analysis of structural changes and inflammation-associated phenomena in the joint [20].

In summary, combining NSAIDs with CF-CBPs may potentially provide a «dual» impact on the inflammatory process: (1) pharmacological suppression of the COX-mediated mediator pathway and (2) immunological modulation of cytokine networks and cellular effectors

Узагальнюючи, поєднання НПЗЗ із БКБЗ потенційно може забезпечити «подвійний» вплив на запальний процес: (1) фармакологічне пригнічення ЦОГ-опосередкованої медіаторної ланки та (2) імунологічну модуляцію цитокінових мереж і клітинних ефекторів запалення. Об'єктивізація такого підходу потребує кількісних інструментів контролю суглобових змін у динаміці, і КПКТ у цьому плані є доцільним методом для стандартизованого вимірювання морфометричних параметрів і похідних інтегральних показників, які відображають тяжкість локального імунозапалення при АА як моделі РА [4, 13, 21].

Мета роботи – оцінити модуляцію протизапальної дії німесулід та кеторолаку безклітинними кріоекстрактами плаценти та кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин) в умовах експериментального ад'ювантного артриту у щурів шляхом кількісного аналізу змін об'єму суглобів за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії.

of inflammation. Objectifying such an approach requires quantitative tools for dynamic monitoring of joint changes, and CBCT in this regard is an appropriate method for standardized measurement of morphometric parameters and derived integral indices reflecting the severity of local immune inflammation in AA as a model of RA [4, 13, 21].

Objective – to evaluate the modulation of the anti-inflammatory effects of nimesulide and ketorolac by cell-free cryopreserved biological products (placental cryoextract and mesenchymal stem cell-conditioned medium) under conditions of experimental adjuvant arthritis in rats using quantitative analysis of joint volume changes based on cone-beam computed tomography data.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Дослідження проведено на моделі АА у щурів, який відтворювали введенням повного ад'юванту Фрейнда (ПАФ; *Thermo Fisher Scientific, США*) [22]. Ін'єкцію ПАФ виконували у субплантарну ділянку задньої лівої кінцівки, між II і III пальцями [23, 24].

День введення ПАФ вважали початком експерименту («0» день). Лікування АА проводили з 14-ї по 28-му добу. Досліджувані БКБЗ та НПЗЗ вводили через кожні 2 доби (усього 5 ін'єкцій) – внутрішньом'язово (в/м) та внутрішньошлунково (в/шл) відповідно. НІМ та КЕТ вводили у вигляді водно-полісорбатної суспензії на Tween-80 [25].

Кріоекстракт плаценти (КЕП) та КС-МСК отримували за стандартизованими біотехнологічними протоколами з дотриманням вимог асептики, біобезпеки та кріозбереження, що гарантувало збереження біологічної активності низькомолекулярних пептидів, цитокінів, факторів росту та інших функціонально значущих компонентів [26, 27, 28]. Стандартизований за вмістом білка КЕП (1,5 мг білка на 1 мл) вводили щурам в/м у дозі 2,5 мл/кг маси тіла [29, 30]. КС-МСК, стандартизований за вмістом галектину-1 (6,0 пг/мл) вводили щурам в/м у дозі 0,6 мл/кг маси тіла [31, 32, 33].

Експериментальні дослідження проведено на 42 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 6 груп (табл. 1) по 7 тварин за індивідуальною больовою чутливістю, визначеною попередньо за дії термічного подразника.

The study was conducted using an AA model in rats, which was induced by administration of complete Freund's adjuvant (CFA; *Thermo Fisher Scientific, USA*) [22]. CFA was injected into the subplantar region of the left hind limb, between the second and third digits [23, 24].

The day of CFA administration was considered the beginning of the experiment (day «0»). Treatment of AA was performed from day 14 to day 28. The investigated cell-free cryopreserved biological products (CF-CBPs) and NSAIDs were administered every 2 days (a total of 5 injections) – intramuscularly (i.m.) and intragastrically (i.g.), respectively. Nimesulide (NIM) and ketorolac (KET) were administered as an aqueous polysorbate suspension in Tween-80 [25].

Placental cryoextract (PCE) and MSC-conditioned medium (MSC-CM) were obtained using standardized biotechnological protocols in compliance with aseptic, biosafety, and cryopreservation requirements, which ensured preservation of the biological activity of low-molecular-weight peptides, cytokines, growth factors, and other functionally significant components [26, 27, 28]. Protein-standardized PCE (1.5 mg protein per 1 mL) was administered to rats i.m. at a dose of 2.5 mL/kg body weight [29, 30]. MSC-CM, standardized by galectin-1 content (6.0 pg/mL), was administered to rats i.m. at a dose of 0.6 mL/kg body weight [31, 32, 33].

The experimental studies were performed on 42 male rats (200–220 g), randomized into six groups (Table 1) with seven animals per group according to individual pain sensitivity, which had been previously determined using a thermal nociceptive stimulus.

Таблиця 1. Розподіл експериментальних тварин за групами та умовами моделювання і лікування АА (N = 42)
Table 1. Distribution of experimental animals by groups and conditions of adjuvant arthritis (AA) modeling and treatment (N = 42)

Група Group	n	Умови експерименту / Experimental conditions
I	7	інтактні щури, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура [34]; / intact rats that on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received intramuscular injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg body weight [34];
II	7	щури зі змодельованим АА без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [34]; / rats with induced AA without treatment (control group), which on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received intramuscular injections of 0.9% NaCl solution at a dose of 1.0 mL/kg [34];

Продовження таблиці 1

III	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/шл вводили НІМ у дозі 10,0 мг/кг [35]; / rats with induced AA that on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received intragastric administration of NIM at a dose of 10.0 mg/kg [35];
IV	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту нарізно вводили: КЕП в/м у дозі 2,5 мл/кг [29] та через 60 хв – в/шл вводили НІМ у дозі 10,0 мг/кг [35]; / rats with induced AA that on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received separately: PCE intramuscularly at a dose of 2.5 mL/kg [29], and after 60 min – intragastric administration of NIM at a dose of 10.0 mg/kg [35];
V	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг [36]; / rats with induced AA that on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received intragastric administration of KET at a dose of 5.6 mg/kg [36];
VI	7	щури зі змодельованим АА, яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [30] та через 60 хв – в/шл вводили КЕТ у дозі 5,6 мг/кг [36]; / rats with induced AA that on days 14, 17, 20, 23, and 26 of the experiment received MSC-CM intramuscularly at a dose of 0.6 mL/kg [30], and after 60 min – intragastric administration of KET at a dose of 5.6 mg/kg [36];

Конусно-променева комп'ютерна томографія.

На «0», 14 та 28 дні експерименту проводили дослідження протизапальної активності за даними КПКТ на базі «Центру медичної 3D діагностики», (м. Львів, Україна) за допомогою цифрового панорамного конусно-променевого томографа Point 3D Combi 500 (PointNix, Південна Корея), використовуючи площинний сенсор з ділянкою сканування 9×12 см та променевим навантаженням 30–100 мкЗв [21, 37].

Сканування проводили з напругою 52,0 кВ та силою струму 6,0 мА, які були визначені нами емпірично, як оптимальні для дослідження задніх кінцівок щурів. Мультипланарну реконструкцію (Multi-Planar Reconstruction – MPR) кісткових структур високої роздільної здатності здійснювали за допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer» [21, 38].

За допомогою програмного забезпечення «RealScan – CD Viewer» (PointNix, Південна Корея) проводили вимірювання ширини та висоти суглоба. Вимірювання досліджуваних показників проведено за уніфікованим алгоритмом: ширину суглоба визначали у фронтальній площині, з попереднім налаштуванням векторних ліній паралельно поздовжнім осям кісткових структур ділянки дослідження та збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм. Вимірювання висоти суглоба було проведено по його середній частині в сагітальній площині з попереднім налаштуванням сагітального вектора паралельно поздовжній осі проксимальної трубчастості кістки, з додатковим збільшенням товщини відображення зрізу до 2 мм (рис. 1).

Для інтегральної характеристики лінійних розмірів суглобів задніх кінцівок щурів нами була запропонована спеціальна формула для розрахунку об'єму суглоба. Такий підхід дозволяє узагальнено оцінити зміни та зробити кількісні висновки щодо ступеня ураження. Як умовну геометричну модель було обрано циліндр, оскільки саме ця фігура найбільшою мірою відображає просторову організацію дрібних суглобів і забезпечує відносно точне відтворення їх анатомічних параметрів (рис. 2).

За висоту циліндра приймали висоту суглоба. Радіус циліндра розраховували як половину ширини суглоба, яку вимірювали у фронтальній площині ($R = \frac{1}{2}$ ширини суглоба, мм). Об'єм розраховували за формулою $V = \pi R^2 h$, де V – об'єм суглоба (мм³), π – математична константа, яка відображає співвідношення довжини кола до його діаметра та становить 3,14; R – радіус кола в основі циліндра ($\frac{1}{2}$ ширини суглоба, мм) h – висота циліндра (висота суглоба у сагітальній площині, мм) [21].

Cone-beam computed tomography. On days 0, 14, and 28 of the experiment, the anti-inflammatory activity was assessed based on CBCT data at the Center for Medical 3D Diagnostics (Lviv, Ukraine) using a digital panoramic cone-beam tomograph Point 3D Combi 500 (PointNix, South Korea), employing a flat-panel sensor with a scanning field of 9 × 12 cm and a radiation dose of 30–100 μSv [21, 37].

Scanning was performed at a voltage of 52.0 kV and a current of 6.0 mA, which were empirically determined by us as optimal for the examination of rat hind limbs. Multiplanar reconstruction (Multi-Planar Reconstruction – MPR) of high-resolution bone structures was carried out using the «RealScan – CD Viewer» software [21, 38].

Using the «RealScan – CD Viewer» software (PointNix, South Korea), measurements of joint width and height were performed. Measurements of the studied parameters were conducted according to a unified algorithm: joint width was determined in the frontal plane, with preliminary adjustment of vector lines parallel to the longitudinal axes of the bone structures in the region of interest and with an increase in slice display thickness to 2 mm. Measurement of joint height was performed along its midline in the sagittal plane, with preliminary adjustment of the sagittal vector parallel to the longitudinal axis of the proximal long bone and with additional increase in slice display thickness to 2 mm (Fig. 1).

To obtain an integral characterization of the linear dimensions of the joints of the rat hind limbs, we proposed a special formula for calculating joint volume. This approach allows generalized assessment of changes and enables quantitative conclusions regarding the degree of joint involvement. A cylinder was chosen as the conditional geometric model, since this shape most closely reflects the spatial organization of small joints and provides a relatively accurate representation of their anatomical parameters (Fig. 2).

The height of the cylinder was taken as the joint height. The radius of the cylinder was calculated as half of the joint width, which was measured in the frontal plane ($R = \frac{1}{2}$ of the joint width, mm). The volume was calculated using the formula $V = \pi R^2 h$, where V is the joint volume (mm³), π is the mathematical constant representing the ratio of a circle's circumference to its diameter and equal to 3.14, R is the radius of the circle at the base of the cylinder ($\frac{1}{2}$ of the joint width, mm), and h is the height of the cylinder (joint height in the sagittal plane, mm) [21].

The effectiveness of anti-inflammatory therapy was evaluated by comparing the volumes of the first metatarsophalangeal joint (art. metatarsophalangea



Рис. 1. Конусно-променева томограма стопи щура у вікні програми «RealScan – CD Viewer» [21]
Fig. 1. Cone-beam computed tomogram of the rat paw in the «RealScan – CD Viewer» software window [21]

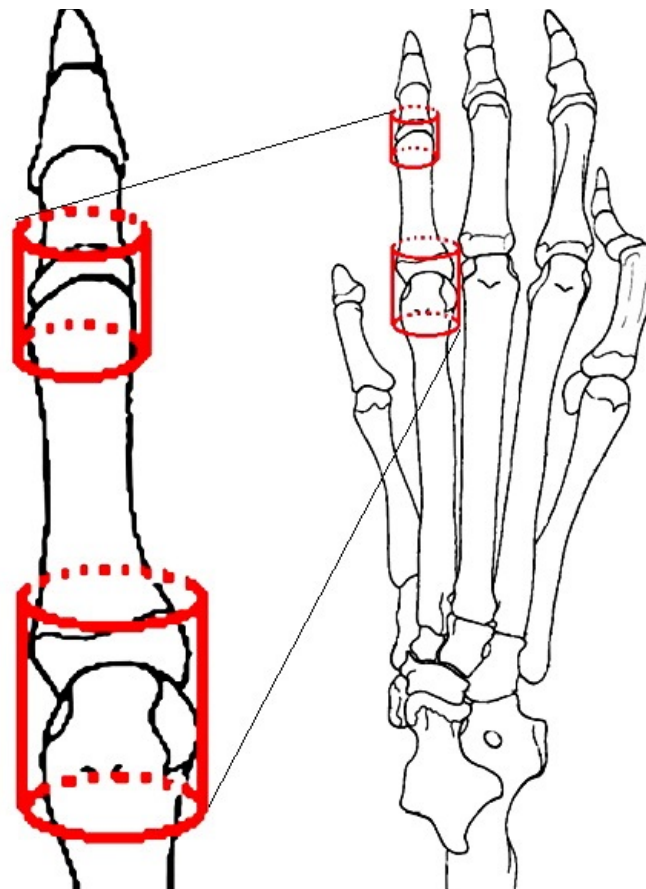


Рис. 2. Оцінка об'єму дрібних суглобів за допомогою геометричного моделювання на прикладі плесно-фалангового та проксимального міжфалангового суглобів другого пальця задньої правої кінцівки щура [21]
Fig. 2. Assessment of the volume of small joints using geometric modeling on the example of the metatarsophalangeal and proximal interphalangeal joints of the second toe of the right hind limb of the rat [21]

Оцінку ефективності протизапальної терапії проводили шляхом порівняння розрахованих за отриманими лінійними розмірами об'єму I плесно-фалангового суглоба (*art. metatarsophalangea prima*). Отримані розбіжності виражали у % по відношенню до показників інтактних тварин та тварин з АА без лікування.

МЕТОДИ СТАТИСТИЧНОЇ ОБРОБКИ

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили із застосуванням програмного пакета «Microsoft 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 (*Shapiro–Wilk test*, $n < 50$), який вважається найбільш чутливим для невеликих вибірок та дозволяє визначати відповідність емпіричних даних закону нормального розподілу. Однорідність дисперсій перевіряли за критерієм Левена (*Levene's test*). 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. Для аналізу повторних вимірювань усередині однієї групи використовували Т-критерій Вілкоксона (*Wilcoxon T test*), який є методом для парних непараметричних даних і відображає динаміку змін показників у часі. Рівень статистичної вірогідності результатів визначали за загальноприйнятими значеннями: $0,05 < p < 0,10$ (тенденція до значущості), $p < 0,05$, $p < 0,01$ (статистично значуще), $p < 0,005$ (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) [39, 40].

prima) calculated from the obtained linear dimensions. The observed differences were expressed as percentages relative to the values of intact animals and animals with untreated AA.

METHODS OF STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis of the obtained results was performed using the «Microsoft Office Excel 2010» software package, which provided primary data processing, calculation of the main parameters of variation statistics, and construction of graphs for result visualization. The distribution pattern of the samples was assessed using the (*Shapiro–Wilk W test* $n < 50$), which is considered the most sensitive for small sample sizes and allows determination of conformity of empirical data to a normal distribution. Homogeneity of variances was tested using Levene's test.

In cases where normal distribution was confirmed, differences between independent samples were determined using Student's t-test, which allows evaluation of mean values and their differences taking into account the standard error. For analysis of repeated measurements within the same group, the (*Wilcoxon T test*) was used, which is a method for paired nonparametric data and reflects the dynamics of changes in indicators over time.

The level of statistical significance was determined according to generally accepted values: $0.05 < p < 0.10$ (trend toward significance), $p < 0.05$, $p < 0.01$ (statistically significant), $p < 0.005$ (high level of significance), and $p < 0.001$ (extremely high level of significance). Results with a 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) [39, 40].

РЕЗУЛЬТАТИ

Встановлено, що в інтактних щурів об'єм I плесно-фалангового суглоба залишався стабільним протягом усього періоду дослідження. На вихідному етапі («0» день) значення становило $5,3 \pm 0,10 \text{ мм}^3$ з 95% ДІ у межах $5,1\text{--}5,5 \text{ мм}^3$, на 14 день – $5,4 \pm 0,09 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $5,2\text{--}5,6 \text{ мм}^3$), а на 28-й день – $5,5 \pm 0,08 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $5,3\text{--}5,6 \text{ мм}^3$). Динамічних зсувів не спостерігалось, а зареєстровані відмінності не мали статистичної значущості. Отримані результати підтверджують фізіологічну сталість параметрів у тварин без індукції АА та забезпечують базис для порівняння з іншими групами (табл. 2).

Кардинально інша ситуація спостерігалась у контрольній групі щурів з АА без лікування. Вже на 14 день об'єм суглоба зріс до $10,1 \pm 0,21 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $9,6\text{--}10,5 \text{ мм}^3$), що означало приріст на 91,8% відносно початкового рівня ($p < 0,01$). До 28 дня патологічні зміни ще більше посилювалися – показник досяг $13,0 \pm 0,18 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $12,6\text{--}13,3 \text{ мм}^3$), перевищивши вихідні значення на 147,4% ($p < 0,01$) та значення 14 дня на 29,0% ($p < 0,01$). Таким чином, у щурів з АА без терапевтичної корекції відбулося стрімке прогресування запальної реакції, що підтверджує адекватність використаної моделі для відтворення ревматоїдноподібних ушкоджень суглобів (рис. 3).

RESULTS

It was established that in intact rats, the volume of the first metatarsophalangeal joint remained stable throughout the entire study period. At the baseline stage (day «0»), the value was $5.3 \pm 0.10 \text{ mm}^3$ with a 95% CI of $5.1\text{--}5.5 \text{ mm}^3$; on day 14 it was $5.4 \pm 0.09 \text{ mm}^3$ (95% CI: $5.2\text{--}5.6 \text{ mm}^3$), and on day 28 it was $5.5 \pm 0.08 \text{ mm}^3$ (95% CI: $5.3\text{--}5.6 \text{ mm}^3$). No dynamic shifts were observed, and the recorded differences were not statistically significant. The obtained results confirm the physiological stability of the parameters in animals without AA induction and provide a baseline for comparison with other groups (Table 2).

A fundamentally different situation was observed in the control group of rats with untreated AA. As early as day 14, the joint volume increased to $10.1 \pm 0.21 \text{ mm}^3$ (95% CI: $9.6\text{--}10.5 \text{ mm}^3$), which represented an increase of 91.8% relative to the baseline level ($p < 0.01$). By day 28, pathological changes became even more pronounced – the value reached $13.0 \pm 0.18 \text{ mm}^3$ (95% CI: $12.6\text{--}13.3 \text{ mm}^3$), exceeding baseline values by 147.4% ($p < 0.01$) and the day 14 values by 29.0% ($p < 0.01$). Thus, in rats with AA without therapeutic correction, a rapid progression of the inflammatory response was observed, confirming the adequacy of the applied model for reproducing rheumatoid-like joint damage (Fig. 3).



Рис. 3. Конусно-променева комп'ютерна томограма лівої задньої кінцівки щура з АА на 28-й день експерименту, фронтальна проекція
Fig. 3. Cone-beam computed tomogram of the left hind limb of a rat with adjuvant arthritis on day 28 of the experiment, frontal projection

У тварин, яким вводили НІМ, на 14-й день зафіксовано об'єм суглоба $10,37 \pm 0,11 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $10,2\text{--}10,6 \text{ мм}^3$), що було на 93,1% вище від вихідного рівня ($p < 0,01$). Цей показник практично не відрізнявся від контрольної групи, що вказує на недостатню ефективність НІМ у ранній період розвитку АА. Проте на 28-й день динаміка змінилася: значення знизилася до $8,0 \pm 0,26 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $7,5\text{--}8,5 \text{ мм}^3$), що перевищувало вихідний рівень на 49,2% ($p < 0,01$), але було достовірно менше на 38,2% від контрольних значень ($p < 0,001$). Отже, протизапальна активність НІМ проявилася із затримкою, стаючи очевидною на пізніх етапах перебігу АА.

Додавання КЕП до НІМ помітно змінювало характер відповіді. На 14-й день об'єм суглоба склав $10,4 \pm 0,16 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $10,0\text{--}10,7 \text{ мм}^3$), що відповідало приросту на 94,9% відносно вихідного рівня ($p < 0,01$), але достовірної різниці порівняно з групою НІМ не відзначалось (див. табл. 2).

На 28-й день, однак, результати виявилися принципово іншими: об'єм суглоба знизився до $5,9 \pm 0,16 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $5,6\text{--}6,2 \text{ мм}^3$). Це значення лише на 10,8% перевищувало вихідний рівень ($p < 0,05$) і було на 54,6%

In animals treated with NIM, a joint volume of $10.37 \pm 0.11 \text{ mm}^3$ (95% CI: $10.2\text{--}10.6 \text{ mm}^3$) was recorded on day 14, which was 93.1% higher than the baseline level ($p < 0.01$). This value did not practically differ from that of the control group, indicating insufficient efficacy of NIM during the early stage of AA development. However, by day 28 the dynamics changed: the value decreased to $8.0 \pm 0.26 \text{ mm}^3$ (95% CI: $7.5\text{--}8.5 \text{ mm}^3$), which exceeded the baseline level by 49.2% ($p < 0.01$), but was significantly lower by 38.2% compared with the control values ($p < 0.001$). Thus, the anti-inflammatory activity of NIM manifested with a delay, becoming evident at later stages of AA progression.

The addition of PCE to NIM markedly altered the response pattern. On day 14, the joint volume was $10.4 \pm 0.16 \text{ mm}^3$ (95% CI: $10.0\text{--}10.7 \text{ mm}^3$), corresponding to an increase of 94.9% relative to baseline ($p < 0.01$); however, no statistically significant difference was observed compared with the NIM group (see Table 2).

On day 28, however, the results proved to be fundamentally different: the joint volume decreased to $5.9 \pm 0.16 \text{ mm}^3$ (95% CI: $5.6\text{--}6.2 \text{ mm}^3$). This value exceeded the baseline level by only 10.8% ($p < 0.05$) and

Таблиця 2. Вплив НІМ та КЕТ у поєднанні з КЕП та КС-МСК на об'єм I плесно-фалангового суглоба лівої задньої кінцівки у щурів з АА в динаміці, мм^3 ($M \pm m$ (95% ДІ)) або Me [LQ; UQ], $n = 42$)
Table 2. Effect of nimesulide (NIM) and ketorolac (KET) in combination with placental cryoextract (PCE) and conditioned medium of mesenchymal stromal cells (CM-MSCs) on the volume of the first metatarsophalangeal joint of the left hind limb in rats with adjuvant arthritis (AA) over time, mm^3 ($M \pm m$ (95% CI) or Me [LQ; UQ], $n = 42$)

Строк / Time point	I (1) група group	II (2) група group	III (3) група group	IV (4) група group	V (5) група group	VI (6) група group	Рівень статистичної вірогідності [%] / Level of statistical significance [%]							
	Інтактні щури Intact rats	Контроль (АА без ліку- вання) Control (AA without treatment)	АА + НІМ AA + NIM	АА + НІМ + КЕП AA + NIM + PCE	АА + КЕТ AA + KET	АА + КЕТ + КС-МСК AA + KET + MSC-CM	p_{2-1}	p_{3-2}	p_{4-2}	p_{5-2}	p_{6-2}	p_{4-3}	p_{5-3}	p_{6-4}
«0» день «0» Day	$5,3 \pm 0,10$ (95% ДІ: 95% CI: $5,1\text{--}5,5$)	$5,2 \pm 0,09$ (95% ДІ: 95% CI: $5,1\text{--}5,4$)	$5,4 \pm 0,07$ (95% ДІ: 95% CI: $5,2\text{--}5,5$)	$5,3 \pm 0,09$ (95% ДІ: 95% CI: $5,1\text{--}5,5$)	$5,2 \pm 0,08$ (95% ДІ: 95% CI: $5,0\text{--}5,4$)	$5,3 \pm 0,07$ (95% ДІ: 95% CI: $5,1\text{--}5,4$)	0,9 [0,3%]	0,3 [2,5%]	0,6 [1,4%]	0,7 [0,8%]	0,8 [0,5%]	0,6 [1,1%]	0,1 [3,8%]	0,7 [0,8%]

Продовження таблиці 2

14 день 14 Day	5,4±0,09 (95% ДІ: 95% CI: 5,2–5,6) $p_{d0/d0} = 0,14$ [2,2%] $_{d0/d0}$	10,1±0,21 (95% ДІ: 95% CI: 9,6–10,5) $p_{d0/d0} = 0,009$ [91,8%] $_{d0/d0}$	10,37±0,11 (95% ДІ: 95% CI: 10,2–10,6) $p_{d0/d0} = 0,009$ [93,1%] $_{d0/d0}$	10,4±0,16 (95% ДІ: 95% CI: 10,0–10,7) $p_{d0/d0} = 0,009$ [94,9%] $_{d0/d0}$	10,2±0,10 (95% ДІ: 95% CI: 10,0–10,4) $p_{d0/d0} = 0,009$ [96,7%] $_{d0/d0}$	10,1±0,13 (95% ДІ: 95% CI: 9,8–10,3) $p_{d0/d0} = 0,009$ [90,8%] $_{d0/d0}$	< 0,001 [87,2%]	0,2 [3,1%]	0,3 [3,0%]	0,5 [1,7%]	1,0 [-]	0,9 [0,1%]	0,4 [1,4%]	0,2 [2,9%]
28 день 28 Day	5,5±0,08 (95% ДІ: 95% CI: 5,3–5,6) $p_{d0/d0} = 0,08$ [4,3%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,17$ [2,1%] $_{d14/d14}$	13,0±0,18 (95% ДІ: 95% CI: 12,6–13,3) $p_{d0/d0} = 0,009$ [147,4%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,009$ [29,0%] $_{d14/d14}$	8,0±0,26 (95% ДІ: 95% CI: 7,5–8,5) $p_{d0/d0} = 0,009$ [49,2%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,009$ [22,7%] $_{d14/d14}$	5,9±0,16 (95% ДІ: 95% CI: 5,6–6,2) $p_{d0/d0} = 0,014$ [10,8%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,009$ [43,2%] $_{d14/d14}$	7,0±0,14 (95% ДІ: 95% CI: 6,7–7,3) $p_{d0/d0} = 0,009$ [34,1%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,009$ [31,8%] $_{d14/d14}$	6,1±0,18 (95% ДІ: 95% CI: 5,7–6,4) $p_{d0/d0} = 0,009$ [14,9%] $_{d0/d0}$ $p_{d14} = 0,009$ [39,8%] $_{d14/d14}$	< 0,001 [136,5%]	< 0,001 [38,2%]	< 0,001 [54,6%]	< 0,001 [46,3%]	< 0,001 [53,3%]	< 0,001 [26,6%]	0,004 [13,0%]	0,5 [2,9%]

Примітки / Notes:

p_i – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
Індексом $_{1,2,3}$ вказано номер групи, з показниками якої проведено порівняння.
 p_i – level of statistical significance of differences between indicators;
[%] – values of differences between indicators expressed as percentages;
Indices 1, 2, 3 indicate the number of the group whose indicators were used for comparison.

нижчим від контрольної групи ($p < 0,001$). Водночас об'єм суглоба виявився на 26,6% нижчим від групи НІМ ($p = 0,004$). Така динаміка свідчить про чіткий синергічний ефект поєднання НІМ з КЕП, що суттєво посилює протизапальну дію НІМ і знижує тяжкість артритичних змін у віддалені терміни експерименту.

Застосування КЕТ також характеризувалося певними особливостями. На 14-й день показник досяг $10,2 \pm 0,10 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $10,0\text{--}10,4 \text{ мм}^3$), що відповідало приросту на 96,7% від вихідного рівня ($p < 0,01$). Це значення не відрізнялося від контрольної групи, що свідчить про обмежений ефект монотерапії КЕТ у ранній фазі АА. Проте, на 28-й день результати були більш виразними: об'єм суглоба становив $7,0 \pm 0,14 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $6,7\text{--}7,3 \text{ мм}^3$), що перевищувало вихідний рівень на 34,1% ($p < 0,01$), але було достовірно нижчим на 46,3% від контрольної групи ($p < 0,001$). Це демонструє, що КЕТ забезпечує протизапальну дію з відстроченим ефектом, однак вона поступалася комбінованому використанню НІМ та КЕП.

Найбільш переконливі результати отримано у групі щурів з АА, яким вводили КЕТ у поєднанні з КС-МСК. На 14-й день об'єм суглоба становив $10,1 \pm 0,13 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $9,8\text{--}10,3 \text{ мм}^3$), що відповідало приросту на 90,8% від вихідного рівня ($p < 0,01$), тобто був подібним до контрольних значень. Водночас на 28-й день об'єм суглоба достовірно зменшився до $6,1 \pm 0,18 \text{ мм}^3$ (95% ДІ: $5,7\text{--}6,4 \text{ мм}^3$), що лише на 14,9% перевищувало вихідний рівень ($p < 0,01$). Це було на 53,3% нижчим від контрольних показників ($p < 0,001$) і на 13,0% нижчим від групи КЕТ ($p = 0,004$). Таким чином, додавання КС-МСК до КЕТ сприяло значно більш вираженому зниженню запальної відповіді, ніж застосування КЕТ як монотерапії.

Аналіз міжгрупових відмінностей на 28-й день дозволяє чітко простежити ієрархію ефективності досліджуваних БКБЗ. Найбільш несприятлива картина спостерігалась у контрольній групі, де зберігалось різке прогресування запалення. Використання НІМ та КЕТ окремо приводило до часткового зниження об'єму суглоба, проте результати залишалися далекими від норми. Лише комбінації НІМ з КЕП та КЕТ з КС-МСК забезпечували істотне зменшення

was 54.6% lower than that of the control group ($p < 0.001$). At the same time, the joint volume was 26.6% lower than in the NIM group ($p = 0.004$). This dynamic indicates a clear synergistic effect of the combination of NIM with PCE, which significantly enhances the anti-inflammatory action of NIM and reduces the severity of arthritic changes at later stages of the experiment.

The use of KET was also characterized by certain specific features. On day 14, the indicator reached $10.2 \pm 0.10 \text{ mm}^3$ (95% CI: $10.0\text{--}10.4 \text{ mm}^3$), corresponding to an increase of 96.7% relative to baseline ($p < 0.01$). This value did not differ from that of the control group, indicating a limited effect of KET monotherapy in the early phase of AA. However, by day 28 the results were more pronounced: the joint volume was $7.0 \pm 0.14 \text{ mm}^3$ (95% CI: $6.7\text{--}7.3 \text{ mm}^3$), which exceeded the baseline level by 34.1% ($p < 0.01$), but was 46.3% lower than that of the control group ($p < 0.001$). This demonstrates that KET provides an anti-inflammatory effect with a delayed onset, although it was inferior to the combined use of NIM and PCE.

The most convincing results were obtained in the group of rats with AA treated with KET in combination with MSC-CM. On day 14, the joint volume was $10.1 \pm 0.13 \text{ mm}^3$ (95% CI: $9.8\text{--}10.3 \text{ mm}^3$), corresponding to an increase of 90.8% relative to baseline ($p < 0.01$), i.e., comparable to control values. At the same time, on day 28 the joint volume significantly decreased to $6.1 \pm 0.18 \text{ mm}^3$ (95% CI: $5.7\text{--}6.4 \text{ mm}^3$), which exceeded the baseline level by only 14.9% ($p < 0.01$). This value was 53.3% lower than the control values ($p < 0.001$) and 13.0% lower than in the KET group ($p = 0.004$). Thus, the addition of MSC-CM to KET resulted in a markedly greater reduction of the inflammatory response than the use of KET as monotherapy.

Analysis of intergroup differences on day 28 allows a clear hierarchy of effectiveness of the studied cell-free cryopreserved biological products (CF-CBPs) to be identified. The most unfavorable pattern was observed in the control group, where marked progression of inflammation persisted. The use of NIM and KET separately led to a partial reduction in joint volume; however, the results remained far from normal. Only the combinations of NIM with PCE and KET with MSC-CM provided a substantial reduction in the

вираженості артритичних змін. При цьому поєднання НІМ з КЕП дозволяло знизити об'єм суглоба практично до інтактного рівня (лише на 10,8% вище вихідного), тоді як КЕТ з КС-МСК також демонстрував виразний ефект, хоча і дещо слабший.

Отримані результати вказують на важливе патогенетичне значення БКБЗ у модифікації перебігу АА. Їх дія не обмежувалася простим додатковим ефектом, а проявляла ознаки вираженого потенціювання проти-запальної активності НПЗЗ. Це особливо важливо у контексті хронічних моделей артриту, де тривале застосування традиційних НПЗЗ обмежене токсичністю і не завжди дає змогу досягти адекватного контролю запального процесу. Використання БКБЗ як ад'ювантів відкриває перспективи не тільки підвищення ефективності терапії, але й потенційного зниження дозових навантажень на організм.

Додатково варто підкреслити, що різні варіанти комбінацій продемонстрували дещо відмінні профілі ефективності. Для НІМ більш виражений ефект спостерігався при додаванні КЕП, тоді як для КЕТ – при поєднанні з КС-МСК. Це може відображати специфіку механізмів їх взаємодії: КЕП потенційно впливає на регуляцію місцевих медіаторів запалення, тоді як КС-МСК, ймовірно, модулює клітинні компоненти імунної відповіді, що зумовлює триваліший і стабільніший ефект у пізній фазі.

Таким чином, результати експерименту підтверджують, що поєднання НПЗЗ з БКБЗ є раціональним підходом до контролю артритичних змін. В умовах моделі АА застосування НІМ з КЕП та КЕТ з КС-МСК значно перевищувало ефективність монотерапії і забезпечувало істотне зниження вираженості набряку суглоба, що підтверджується даними КПКТ. Встановлені закономірності відкривають перспективи для створення комбінованих терапевтичних стратегій, які поєднують протизапальний потенціал НПЗЗ з біологічними властивостями БКБЗ, що в майбутньому може мати вагоме практичне значення для лікування патологій запального ґенезу.

severity of arthritic changes. In particular, the combination of NIM with PCE reduced the joint volume almost to the intact level (only 10.8% above baseline), whereas KET with MSC-CM also demonstrated a pronounced effect, although somewhat weaker.

The obtained results indicate an important pathogenetic role of CF-CBPs in modifying the course of AA. Their action was not limited to a simple additive effect but demonstrated features of pronounced potentiation of the anti-inflammatory activity of NSAIDs. This is especially important in the context of chronic arthritis models, where long-term use of conventional NSAIDs is limited by toxicity and does not always allow adequate control of the inflammatory process. The use of CF-CBPs as adjuvants opens prospects not only for increasing therapeutic efficacy but also for potentially reducing dose-related systemic burden.

Additionally, it should be emphasized that different combination variants demonstrated somewhat distinct efficacy profiles. For NIM, a more pronounced effect was observed when combined with PCE, whereas for KET, greater efficacy was achieved when combined with MSC-CM. This may reflect differences in the mechanisms of interaction: PCE may preferentially affect regulation of local inflammatory mediators, whereas MSC-CM likely modulates cellular components of the immune response, resulting in a more sustained and stable effect in the late phase.

Thus, the experimental results confirm that the combination of NSAIDs with CF-CBPs is a rational approach to controlling arthritic changes. Under conditions of the AA model, the use of NIM with PCE and KET with MSC-CM significantly exceeded the effectiveness of monotherapy and provided a substantial reduction in joint swelling severity, as confirmed by CBCT data. The identified patterns open prospects for the development of combined therapeutic strategies that integrate the anti-inflammatory potential of NSAIDs with the biological properties of CF-CBPs, which may have considerable practical significance for the treatment of inflammatory pathologies in the future.

ОБГОВОРЕННЯ

У представленому дослідженні на моделі АА у щурів продемонстровано, що НІМ або КЕТ забезпечує статистично значуще зменшення розрахованого за даними КПКТ об'єму І плесно-фалангового суглоба на 28-му добу порівняно з нелікованою групою АА. Водночас найбільш виражене наближення морфометричного показника до інтактного рівня досягалося лише при комбінованому застосуванні НПЗЗ із БКБЗ: НІМ + КЕП та КЕТ + КС-МСК. Такий характер відповіді узгоджується з сучасними уявленнями про те, що НПЗЗ переважно пригнічують простагландин-залежну ланку запалення через інгібування ЦОГ, тоді як БКБЗ можуть впливати на «вищі» рівні імунопатогенезу (цитокінові мережі, клітинні фенотипи, осі Th17/Treg, NF-κB-сигналінг тощо), потенціюючи та пролонгуючи протизапальний ефект.

Отриманий нами синергічний ефект комбінацій НПЗЗ з БКБЗ концептуально відповідає даним сучасних доклінічних робіт, у яких безклітинні продукти МСК (насамперед позаклітинні везикули/екзосоми) суттєво послаблюють прояви експериментального артриту. Так, у моделі колаген-індукованого артриту

DISCUSSION

In the present study using a rat AA model, it was demonstrated that NIM or KET provides a statistically significant reduction in the CBCT-derived volume of the first metatarsophalangeal joint on day 28 compared with the untreated AA group. At the same time, the most pronounced approximation of the morphometric parameter to the intact level was achieved only with the combined use of NSAIDs and CF-CBPs, namely NIM + PCE and KET + MSC-CM. This response pattern is consistent with current concepts that NSAIDs predominantly suppress the prostaglandin-dependent inflammatory pathway via COX inhibition, whereas CF-CBPs may act on «higher-level» components of immunopathogenesis (cytokine networks, cellular phenotypes, Th17/Treg axes, NF-κB signaling, etc.), thereby potentiating and prolonging the anti-inflammatory effect.

The synergistic effect of NSAID + CF-CBP combinations observed in our study conceptually corresponds to data from contemporary preclinical studies in which cell-free MSC-derived products (primarily extracellular vesicles/exosomes) markedly attenuate manifestations of experimental arthritis. Thus, in a collagen-induced

(KIA) введення екзосом МСК, збагачених miR-320a, асоціювалося зі зниженням активності/інвазивності фібробластоподібних синовіоцитів та зменшенням тяжкості артриту і кісткового ушкодження *in vivo* [41]. У близькій за змістом роботі було показано, що модифікація екзосом МСК мікроРНК-146a посилює імунomodulatory ефект, зокрема впливаючи на показники Treg у контексті KIA [42]. Ці дані підкріплюють наш висновок, що додавання КС-МСК (як носія секретому/розчинних факторів і потенційних везикулярних компонентів) може «перемикати» запалення в напрямку менш агресивного імунного профілю, що клінічно на моделі відображається меншим набряком/зміною розмірів суглоба.

Особливо показовими є роботи, де МСК-екзосоми впливають на баланс Th17/Treg і NF-κB-залежні шляхи – ключові осі патогенезу РА. Зокрема, у дослідженні із застосуванням екзосом ясенних МСК у KIA автори продемонстрували зниження клінічних показників артриту та товщини лапи, поліпшення гістологічної картини, зменшення кісткової ерозії за даними мікро-КТ, а також зрушення цитокінового профілю (зокрема зниження прозапальних медіаторів) з асоційованою модуляцією NF-κB-сигналіну [43]. Це прямо резонує з нашими даними: KET + КС-МСК на 28-му добу забезпечував більший антинабряковий/антиремоделювальний ефект, ніж KET як монотерапія. Додатково, у роботі з екзосомами з пуповинних МСК у KIA показано зменшення набряку лап, зниження прозапальних цитокінів і зменшення синовіальної гіперплазії, а також відновлення імунного балансу Th17/Treg зі зниженням IL-17 і підвищенням TGF-β та IL-10 [44]. Наявність подібних ефектів у різних джерел МСК-екзосом підвищує правдоподібність того, що КС-МСК у нашій роботі діє через споріднені імунорегуляторні механізми, які проявляються на рівні інтегрального морфометричного показника суглоба.

Водночас необхідно підкреслити: ми оцінювали не класичний «клінічний» індекс артриту (артрит-шкали, товщина лапи) і не біохімічні маркери, а КПКТ-морфометрію із розрахунком умовного об'єму суглоба. Доказовість такого підходу підтримується тим, що саме КТ-технології (передусім мікро-КТ) у сучасних доклінічних РА-моделях широко використовують як об'єктивний інструмент кількісної оцінки кісткових і суглобових змін. Наприклад, у KIA-моделі мікро-КТ застосовували для визначення змін кісткового об'єму, мінеральної щільності та ознак ерозії/порозності; ці показники корелювали із запальним статусом і рівнями прозапальних цитокінів [45]. Хоча КПКТ відрізняється від мікро-КТ технічними характеристиками, логіка використання томографічної морфометрії як об'єктивного «сурогатного» маркера тяжкості локального імунозапалення є методично узгодженою з літературними підходами: набряк/гіперплазія/інфільтрація та структурні зміни в суглобі в підсумку відбиваються в вимірюваних розмірах і похідних інтегральних показниках.

Щодо НІМ, наші результати узгоджуються з концепцією, що НІМ має «ширший» фармакологічний профіль, ніж суто інгібіція ЦОГ-2, включно з ефектами на імунні й неімунні клітини та медіатори, що може реалізовуватись у часі не миттєво. В роботі [8] підкреслено відносну ЦОГ-2-селективність НІМ та наявність додаткових механізмів протизапальної дії поза простагландиною ланкою. Водночас обмеження НПЗП при хронічному запаленні добре відомі: вони не адресують

arthritis (CIA) model, administration of MSC exosomes enriched with miR-320a was associated with reduced activity/invasiveness of fibroblast-like synoviocytes and with decreased severity of arthritis and bone damage *in vivo* [41]. In a closely related study, modification of MSC exosomes with microRNA-146a was shown to enhance their immunomodulatory effect, particularly by influencing Treg parameters in the CIA context [42]. These data support our conclusion that the addition of MSC-CM (as a carrier of secretome/soluble factors and potential vesicular components) may «shift» inflammation toward a less aggressive immune profile, which in the model is reflected by reduced swelling/size changes of the joint.

Particularly illustrative are studies demonstrating that MSC exosomes affect the Th17/Treg balance and NF-κB-dependent pathways, which are key axes in RA pathogenesis. Specifically, in a study using gingival MSC-derived exosomes in CIA, the authors demonstrated reductions in clinical arthritis scores and paw thickness, improvement of histological findings, decreased bone erosion according to micro-CT, and shifts in the cytokine profile (notably reduced pro-inflammatory mediators) with associated modulation of NF-κB signaling [43]. This directly resonates with our findings: KET + MSC-CM on day 28 provided a greater anti-edematous/anti-remodeling effect than KET monotherapy. In addition, a study using umbilical cord MSC-derived exosomes in CIA demonstrated reduced paw swelling, decreased pro-inflammatory cytokines, reduced synovial hyperplasia, and restoration of the Th17/Treg immune balance with decreased IL-17 and increased TGF-β and IL-10 [44]. The presence of similar effects across different MSC-exosome sources increases the plausibility that MSC-CM in our study acts via related immunoregulatory mechanisms manifested at the level of the integrated morphometric joint parameter.

At the same time, it should be emphasized that we did not assess a classic «clinical» arthritis index (arthritis scores, paw thickness) or biochemical markers, but rather CBCT-based morphometry with calculation of conditional joint volume. The validity of this approach is supported by the fact that CT technologies (primarily micro-CT) are widely used in modern preclinical RA models as objective tools for quantitative assessment of bone and joint changes. For example, in the CIA model, micro-CT has been used to determine changes in bone volume, mineral density, and signs of erosion/porosity; these parameters correlated with inflammatory status and levels of pro-inflammatory cytokines [45]. Although CBCT differs from micro-CT in technical characteristics, the logic of using tomographic morphometry as an objective surrogate marker of local immune-inflammatory severity is methodologically consistent with literature approaches: edema, hyperplasia, infiltration, and structural joint changes are ultimately reflected in measurable dimensions and derived integral parameters.

With regard to NIM, our results are consistent with the concept that NIM has a broader pharmacological profile than pure COX-2 inhibition, including effects on immune and non-immune cells and mediators, which may not be immediate in their manifestation. Study [8] emphasizes the relative COX-2 selectivity of NIM and the presence of additional anti-inflammatory mechanisms beyond the prostaglandin pathway. At the same time, the limitations of NSAIDs in chronic inflammation are well known: they do not address the key immune dysregulation

ключову імунну дизрегуляцію РА-типу, тому комбінування з імуномодулювальними агентами є логічним кроком для посилення ефекту та потенційного зменшення потреби у тривалих високих дозах (що важливо з позицій безпеки). Саме цю логіку підтримують доклінічні дані щодо МСК-секретому/екзосом: вони здатні знижувати активність прозапальних каскадів і коригувати дисбаланс Тh-популяцій, що теоретично може посилювати клінічно значущий результат на тлі НПЗЗ.

Найцікавішим у представленому дослідженні є виражений ефект комбінації НІМ + КЕП, який практично нормалізував томографічний об'єм суглоба на 28-му добу. Для обговорення цього результату принципово важливо залучити найближчі релевантні джерела PubMed, оскільки термін «криоекстракт плаценти» не завжди використовується в міжнародній літературі у тотожно-технологічному значенні. Водночас існують сучасні експериментальні роботи з використанням екстракту плаценти людини (ЕПЛ; *human placental extract* – HPE) на моделі ПАФ-індукованого артриту у щурів. У дослідженні [46] ЕПЛ застосовували як компонент терапії (зокрема у комбінаціях) у ПАФ-артриті; автори повідомляли про протизапальний/антиартритний потенціал, включно зі змінами системних цитокінів (IL-6, TNF- α та ін.) і покращенням гістопатологічної картини кістки/суглоба при комбінованих режимах. Наявність такого джерела є критично важливою для нашої інтерпретації, бо підтверджує сам принцип: плацентарні екстракти можуть виступати як імуномодулювальний ад'ювант у ПАФ-артриті, що робить наші спостереження щодо НІМ + КЕП біологічно обґрунтованими.

Разом із тим, коректно зазначити і межі екстраполяції: (1) у роботі [46]. ЕПЛ не є криоекстрактом у технологічному сенсі; (2) дизайн терапії (шляхи введення, комбінації, точки оцінки) може істотно відрізнятися; (3) кінцеві точки там переважно включають системні маркери та гістологію, тоді як у нас – КПКТ-морфометрія. Саме тому наше обговорення обережно формулює механізм як гіпотезу, що потребує подальшої верифікації.

З позицій сучасної імунопатогенетичної моделі РА, найімовірнішим поясненням синергії НПЗЗ + БКБЗ є паралельний вплив на різні «поверхи» запалення: НПЗЗ зменшують простагландиново-опосередковані прояви (біль, вазодилатація, ексудація), тоді як БКБЗ (КС-МСК та плацентарні екстракти) потенційно знижують активність NF- κ B-залежних каскадів, модулюють цитокінову мережу TNF- α /IL-6/IL-17 і сприяють відновленню регуляторних ланок (Treg/IL-10/TGF- β). Такий «двоударний» механізм добре узгоджується з тим, що на моделях СІА введення МСК-екзосом зменшує як клінічні прояви (шкал набряку/артриту), так і структурні ушкодження (ерозії/кісткові зміни за мікро-КТ), а також коригує цитокіновий профіль та Тh-баланс [43, 44].

Додатковим аргументом на користь імуnoreгуляторної природи ефектів БКБЗ є те, що подібні результати відтворюються в різних видах МСК-похідних екзосом і в різних моделях: від КІА у мишей до РА-подібних моделей у щурів. Наприклад, у моделі РА у щурів (індукція колагеном ІІ з ад'ювантом) застосування екзосом пуповинних МСК із miR-140-3p асоціювалося зі зменшенням ушкодження суглоба через специфічний молекулярний шлях (SGK1) [47]. Хоча ці дані не є прямою копією нашого дизайну, вони

characteristic of RA-type pathology; therefore, combining them with immunomodulatory agents is a logical step to enhance efficacy and potentially reduce the need for prolonged high doses (important from a safety perspective). This logic is supported by preclinical data on MSC secretome/exosomes, which are capable of reducing activity of pro-inflammatory cascades and correcting Th-cell imbalance, theoretically amplifying the clinically relevant effect in the context of NSAID therapy.

The most intriguing finding of the present study is the pronounced effect of the NIM + PCE combination, which almost normalized the tomographic joint volume on day 28. For interpretation of this result, it is essential to consider the closest relevant PubMed sources, since the term «placental cryoextract» is not always used in international literature in a strictly identical technological sense. Nevertheless, there are contemporary experimental studies using human placental extract (HPE) in CFA-induced arthritis models in rats. In study [46], HPE was used as a component of therapy (including in combinations) in CFA arthritis; the authors reported anti-inflammatory/anti-arthritic potential, including changes in systemic cytokines (IL-6, TNF- α , etc.) and improvement of bone/joint histopathology under combined regimens. The existence of such evidence is critically important for our interpretation, as it confirms the principle that placental extracts can act as immunomodulatory adjuvants in CFA arthritis, rendering our observations with NIM + PCE biologically plausible.

At the same time, it is appropriate to note the limits of extrapolation: (1) in study [46], HPE is not a cryoextract in a strict technological sense; (2) therapeutic designs (routes of administration, combinations, assessment time points) may differ substantially; (3) endpoints there primarily included systemic markers and histology, whereas ours relied on CBCT morphometry. For this reason, our discussion cautiously frames the mechanism as a hypothesis requiring further verification.

From the standpoint of modern immunopathogenetic models of RA, the most likely explanation for the synergy between NSAIDs and CF-CBPs is their parallel action on different «levels» of inflammation: NSAIDs reduce prostaglandin-mediated manifestations (pain, vasodilation, exudation), whereas CF-CBPs (MSC-CM and placental extracts) potentially suppress NF- κ B-dependent cascades, modulate the TNF- α /IL-6/IL-17 cytokine network, and promote restoration of regulatory pathways (Treg/IL-10/TGF- β). This «dual-hit» mechanism is well aligned with evidence from CIA models showing that MSC-derived exosomes reduce both clinical manifestations (edema/arthritis scores) and structural damage (erosions/bone changes by micro-CT), while also correcting cytokine profiles and Th-cell balance [43, 44].

An additional argument in favor of the immunoregulatory nature of CF-CBP effects is the reproducibility of similar results across different MSC-derived exosome types and experimental models. For example, in a rat RA model (collagen II induction with adjuvant), administration of umbilical cord MSC-derived exosomes enriched with miR-140-3p was associated with reduced joint damage via a specific molecular pathway (SGK1) [47]. Although these data are not a direct replica of our design, they underscore a general pattern: cell-free MSC-derived products can exert not merely symptomatic but pathogenetically relevant effects at the level of intracellular regulators of inflammation and tissue remodeling.

підкреслюють загальну закономірність: безклітинні продукти МСК можуть бути не просто «симптоматичними», а мати патогенетично значущі ефекти на рівні внутрішньоклітинних регуляторів запалення та ремоделювання тканин.

Практична цінність нашого підходу полягає також у методології об'єктивізації: КПКТ-морфометрія дає відтворюваний кількісний параметр, який інтегрує локальний набряк/гіперплазію та ймовірні структурні перебудови. З огляду на те, що сучасні мікро-КТ-дослідження в КІА демонструють можливість кількісно описувати кісткові параметри та пов'язувати їх із запальними медіаторами, використання томографії як інструменту моніторингу динаміки на моделях артриту виглядає виправданим і «в руслі» міжнародної практики [45].

Отже, сумарно наші дані підтримують гіпотезу, що комбінації НПЗЗ з БКБЗ здатні забезпечувати клінічно-значуще (для моделі) послаблення суглобових змін, причому виявлені «найкращі пари» (НІМ + КЕП; КЕТ + КС-МСК) можуть відображати різницю в механізмах взаємодії конкретного НПЗЗ із певним типом біологічного ад'юванта. Цей висновок узгоджується з доклінічними доказами для МСК-секретому/екзосом у КІА та з наявними (хоч і обмеженими) доказами участі плацентарних екстрактів як компонента терапії в ПАФ-артриті.

The practical value of our approach also lies in its methodological objectification: CBCT morphometry provides a reproducible quantitative parameter integrating local edema/hyperplasia and probable structural remodeling. Given that modern micro-CT studies in CIA demonstrate the feasibility of quantitatively describing bone parameters and linking them to inflammatory mediators, the use of tomographic imaging as a tool for monitoring disease dynamics in arthritis models appears justified and fully consistent with international practice [45].

In summary, our data support the hypothesis that combinations of NSAIDs with CF-CBP can provide clinically meaningful (within the model) attenuation of joint changes, and that the identified «best pairs» (NIM + PCE; KET + MSC-CM) may reflect differences in interaction mechanisms between a specific NSAID and a particular type of biological adjuvant. This conclusion is consistent with preclinical evidence for MSC secretome/exosomes in CIA and with the available (albeit limited) evidence supporting the role of placental extracts as therapeutic components in CFA-induced arthritis.

ВИСНОВКИ

У щурів з ад'ювантним артритом без лікування об'єм І плесно-фалангового суглоба за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії зріс на 147,4% до 28-ї доби порівняно з «0» днем ($p < 0,01$) та додатково збільшився на 29,0% між 14-ю і 28-ю добами ($p < 0,01$), що свідчить про прогресуючий характер запального ураження.

Монотерапія німесулідом та кеторолаком на 28-му добу зменшувала об'єм суглоба відповідно на 38,2% і 46,3% порівняно з показниками нелікованих щурів ($p < 0,001$ в обох випадках), однак ці показники залишалися достовірно вищими за вихідний рівень на 49,2% ($p < 0,01$) та 34,1% ($p < 0,01$), що вказує на обмежену ефективність монотерапії.

Комбіноване застосування німесуліду з кріоекстрактом плаценти та кеторолаку з кондиціонованим середовищем мезенхімальних стовбурових клітин на 28-му добу забезпечувало найбільш виражене зменшення об'єму суглоба – відповідно на 54,6% і 53,3% порівняно з показниками нелікованих тварин ($p < 0,001$), із наближенням показників до інтактного рівня (перевищення на 10,8%, $p < 0,05$, та 14,9%, $p < 0,01$), що підтверджує перевагу комбінованої протизапальної терапії.

CONCLUSIONS

In rats with untreated adjuvant arthritis, the volume of the first metatarsophalangeal joint, according to cone-beam computed tomography, increased by 147.4% by day 28 compared with day «0» ($p < 0.01$) and additionally increased by 29.0% between days 14 and 28 ($p < 0.01$), indicating a progressive nature of inflammatory joint damage.

Monotherapy with nimesulide or ketorolac on day 28 reduced joint volume by 38.2% and 46.3%, respectively, compared with untreated rats ($p < 0.001$ in both cases); however, these values remained significantly higher than baseline by 49.2% ($p < 0.01$) and 34.1% ($p < 0.01$), indicating limited efficacy of monotherapy.

Combined treatment with nimesulide plus placental cryoextract and ketorolac plus mesenchymal stem cell-conditioned medium on day 28 provided the most pronounced reduction in joint volume, by 54.6% and 53.3%, respectively, compared with untreated animals ($p < 0.001$), with values approaching the intact level (exceeding baseline by 10.8%, $p < 0.05$, and 14.9%, $p < 0.01$), confirming the superiority of combined anti-inflammatory therapy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 20. P. 10922. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222010922>
2. Firestein G.S., McInnes I.B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017. Vol. 46, № 2. P. 183–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
3. Гладких Ф.В. Сучасне уявлення про імунологічне підґрунтя ревматоїдного артриту: від посттрансляційної модифікації білків до застосування протиревматичних препаратів, що модифікують

REFERENCES

1. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(20):10922. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222010922>
2. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
3. Hladkykh FV. Modern understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *East*

- хворобу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2023. Т. 11, № 4. С. 326–336. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
4. Fujimoto S., Niiro H. Pathogenic role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 18. P. 6409. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14186409>
5. Han P., Liu X., He J., Han L., Li J. Overview of mechanisms and novel therapies on rheumatoid arthritis from a cellular perspective. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. P. 1461756. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1461756>
6. Zayoud M., Marcu-Malina V., Vax E., Jacob-Hirsch J., Elad-Sfadia G., Barshack I., et al. Ras signaling inhibitors attenuate disease in adjuvant-induced arthritis via targeting pathogenic antigen-specific Th17-type cells. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. P. 799. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00799>
7. Hashimoto M. Th17 in animal models of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2017. Vol. 6, № 7. P. 73. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm6070073>
8. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *European Journal of Pharmacology*. 2019. Vol. 848. P. 105–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>
9. Mahmoodi A.N., Patel P., Kim P.Y. Ketorolac. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
10. 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>
11. Terraza-Aguirre C., Campos-Mora M., Elizondo-Vega R., Contreras-López R.A., Luz-Crawford P., Jorgensen C., et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 7. P. 1660. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9071660>
12. Aghajani S., Maboudi S.A., Seyhoun I., Nia R.R., Shabestari A.N., Sharif S., et al. Review of mesenchymal stem cell-derived exosomes and their potential therapeutic roles in treating rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*. 2025. Vol. 52, № 1. P. 229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10290-z>
13. Múzes G., Sipos F. Mesenchymal stem cell-derived secretome: a potential therapeutic option for autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 15. P. 2300. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11152300>
14. Hladkykh F., Student V., Liadova T., Lykhatska H., Komorovsky R., Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025. Vol. 60, № 4. P. 483–491. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
15. Gao Y.F., Zhao N., Hu C.H. Harnessing mesenchymal stem/stromal cells-based therapies for rheumatoid arthritis: mechanisms, clinical applications, and microenvironmental interactions. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025. Vol. 16, № 1. P. 379. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04495-z>
16. Alimu Y., Yamamoto T., Nakahata Y. Biological effects of human placental extracts - variations in manufacturing methods and compositions. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. Vol. 16. P. 1707890. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1707890>
17. Gwam C., Ohanele C., Hamby J., Chughtai N., Mufti Z., Ma X. Human placental extract: a potential therapeutic in treating osteoarthritis. *Annals of Translational Medicine*. 2023. Vol. 11, № 9. P. 322.
18. Shadow J.E., Maxey D., Smith T.O., Finnilä M.A.J., Manske S.L., Segal N.A., et al. Systematic review of computed tomography parameters used for the assessment of subchondral bone in osteoarthritis. *Bone*. 2024. Vol. 178. P. 116948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116948>
19. McKay R.M., Vapniarsky N., Hatcher D., Carr N., Chen S., Verstraete F.J.M., et al. The diagnostic yield of cone-beam computed tomography for degenerative changes of the temporomandibular joint in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021. Vol. 8. P. 720641. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.720641>
20. Svensson C.M., Hoffmann B., Irmeler I.M., Straßburger M., Figge M.T., Saluz H.P. Quantification of arthritic bone degradation by analysis of 3D micro-computed tomography data. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. P. 44434. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44434>
21. Гладких Ф.В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Монографія. Вінниця: Твори, 2022. 216 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2022.1>
22. Stills H.F.Jr. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR Journal*. 2005. Vol. 46, № 3. P. 280–293. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.280>
23. Fletcher D.S., Widmer W.R., Luell S., Christen A., Orevillo C., Shah S., et al. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the chronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant-induced arthritis in rats. *Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):326–36. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
4. Fujimoto S., Niiro H. Pathogenic role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(18):6409. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14186409>
5. Han P., Liu X., He J., Han L., Li J. Overview of mechanisms and novel therapies on rheumatoid arthritis from a cellular perspective. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1461756. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1461756>
6. Zayoud M., Marcu-Malina V., Vax E., Jacob-Hirsch J., Elad-Sfadia G., Barshack I., et al. Ras signaling inhibitors attenuate disease in adjuvant-induced arthritis via targeting pathogenic antigen-specific Th17-type cells. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:799. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00799>
7. Hashimoto M. Th17 in animal models of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(7):73. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm6070073>
8. Caiazzo E., Ialenti A., Cicala C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: what's going on? *European Journal of Pharmacology*. 2019;848:105–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.044>
9. Mahmoodi AN, Patel P, Kim PY. Ketorolac. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
10. 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>
11. Terraza-Aguirre C, Campos-Mora M, Elizondo-Vega R, Contreras-López RA, Luz-Crawford P, Jorgensen C, et al. Mechanisms behind the immunoregulatory dialogue between mesenchymal stem cells and Th17 cells. *Cells*. 2020;9(7):1660. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9071660>
12. Aghajani S, Maboudi SA, Seyhoun I, Nia RR, Shabestari AN, Sharif S, et al. Review of mesenchymal stem cell-derived exosomes and their potential therapeutic roles in treating rheumatoid arthritis. *Molecular Biology Reports*. 2025;52(1):229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10290-z>
13. Múzes G, Sipos F. Mesenchymal stem cell-derived secretome: a potential therapeutic option for autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases. *Cells*. 2022;11(15):2300. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11152300>
14. Hladkykh F, Student V, Liadova T, Lykhatska H, Komorovsky R, Smiyan S. Conditioned medium of mesenchymal stem cells: dual anti-inflammatory and analgesic effects in rheumatoid arthritis model. *Archives of the Balkan Medical Union*. 2025;60(4):483–91. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2025.60.4.04>
15. Gao YF, Zhao N, Hu CH. Harnessing mesenchymal stem/stromal cells-based therapies for rheumatoid arthritis: mechanisms, clinical applications, and microenvironmental interactions. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025;16(1):379. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04495-z>
16. Alimu Y, Yamamoto T, Nakahata Y. Biological effects of human placental extracts – variations in manufacturing methods and compositions. *Frontiers in Pharmacology*. 2025;16:1707890. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1707890>
17. Gwam C, Ohanele C, Hamby J, Chughtai N, Mufti Z, Ma X. Human placental extract: a potential therapeutic in treating osteoarthritis. *Annals of Translational Medicine*. 2023;11(9):322
18. Shadow JE, Maxey D, Smith TO, Finnilä MAJ, Manske SL, Segal NA, et al. Systematic review of computed tomography parameters used for the assessment of subchondral bone in osteoarthritis. *Bone*. 2024;178:116948. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2023.116948>
19. McKay RM, Vapniarsky N, Hatcher D, Carr N, Chen S, Verstraete FJM, et al. The diagnostic yield of cone-beam computed tomography for degenerative changes of the temporomandibular joint in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 2021;8:720641. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.720641>
20. Svensson CM, Hoffmann B, Irmeler IM, Straßburger M, Figge MT, Saluz HP. Quantification of arthritic bone degradation by analysis of 3D micro-computed tomography data. *Scientific Reports*. 2017;7:44434. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep44434>
21. Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and adverse effects, ways of their optimization. Vinnytsia: Tvory; 2022:216. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2022.1>
22. Stills HF Jr. Adjuvants and antibody production: dispelling the myths associated with Freund's complete and other adjuvants. *ILAR Journal*. 2005;46(3):280–93. DOI: <https://doi.org/10.1093/ilar.46.3.280>
23. Fletcher DS, Widmer WR, Luell S, Christen A, Orevillo C, Shah S, Visco D. Therapeutic administration of a selective inhibitor of nitric oxide synthase does not ameliorate the chronic inflammation and tissue damage associated with adjuvant-induced arthritis in rats.

- The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998. Vol. 284, № 2. P. 714–721.
24. Zhang J., Li P., Guo H.F., Liu L., Liu X.D. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac in normal and Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012. Vol. 33, № 11. P. 1372–1378. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.67>
25. Thoman C.J. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999. Vol. 88, № 2. P. 258–260. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
26. 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>
27. Грищенко В.І., Морозова Т.Ф., Воротилін О.М., Моїсєєв В.О., Гольцєв А.М., Грищенко О.В., та ін. Приготування та зберігання криоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання. Методичні рекомендації. Харків, 1997. 19 с.
28. Goltsev A.M., Yurchenko T.M., Blazhko E.V., Bobyryeva L.E., Heraskyna L.R., Hryshchenko V.Y., et al. Placenta: cryopreservation, clinical application. Kharkiv, 2013. 268 p.
29. Структурно-функціональні показники криоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.35 – Кріомедицина. – Харків, 2004. – 326 с. – URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
30. Гладких Ф.В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та криоекстрактів 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>
31. Нестерук Г.В., Алабедалькарім Н.М., Колот Н.В., Комаромі Н.А., Проценко О.С., Легач Є.І. Вплив кондиціонованих середовищ від культур гліальних клітин на репродуктивну систему самиць щурів різного віку. *Проблеми ендокринної патології*. 2022. Т. 79, № 2. С. 88–96. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>
32. Mathen C.E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Patent A61K35/12. Application PCT/IN2018/050078. 2018. Publication of WO2018150440A1. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
33. Глоба В.Ю. Застосування криоконсервованих культур клітин та нейротрофічних факторів при експериментальній інфравезикальній обструкції. Дисертація PhD: спец. 222 – Медицина. Харків, 2021. 156 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
34. Стефанов О.В., ред. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації. Київ: Авіцена, 2001. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
35. Du F., Lu L.J., Fu Q., Dai M., Teng J.L., Fan W., et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2008. Vol. 10, № 6. P. R136. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2554>
36. Aviles-Herrera J., Angeles-Lopez G.E., Deciga-Campos M., Gonzalez-Trujano M.E., Moreno-Perez G.F., Reyes-Chilpa R., et al. Quercetin reduces antinociceptive but not the anti-inflammatory effects of indomethacin, ketorolac, and celecoxib in rats with gout-like pain. *Molecules*. 2025. Vol. 30, № 15. P. 3196. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153196>
37. Al-Ekrish A.A., Ekram M. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimensions. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2011. Vol. 40, № 2. P. 67–75. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr/27546065>
38. Kamburoğlu K., Ereş G., Akgün C. Qualitative and quantitative assessment of alveolar bone destruction in adult rats using CBCT. *Journal of Veterinary Dentistry*. 2019. Vol. 36, № 4. P. 245–250. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898756420911108>
39. Zar J.H. Biostatistical analysis. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall, 2014. 960 p.
40. 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.
41. Meng Q., Qiu B. Exosomal microRNA-320a derived from mesenchymal stem cells regulates rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing CXCL9 expression. *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 441. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00441>
42. Tavasolian F., Hosseini A.Z., Soudi S., Naderi M. miRNA-146a improves immunomodulatory effects of MSC-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *Current Gene Therapy*. 2020. Vol. 20, № 4. P. 297–312. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566523220666200916120708>
43. Tian X., Wei W., Cao Y., Ao T., Huang F., Javed R., et al. Gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes are immunosuppressive in preventing collagen-induced arthritis. *Journal of Cellular*
- The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998;284(2):714–21.
24. Zhang J, Li P, Guo HF, Liu L, Liu XD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of diclofenac in normal and Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012;33(11):1372–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/aps.2012.67>
25. Thoman CJ. The versatility of polysorbate 80 (Tween 80) as an ionophore. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1999;88(2):258–60. DOI: <https://doi.org/10.1021/js980216n>
26. Student VO, Hladkykh FV, Liadova TI. Placental extracts as a multicomponent regulatory system: technological approaches to production and multilevel effects 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>
27. Hrishchenko VI, Morozova TF, Vorotilin OM, Moiseiev VO, Holtsnv AM, Hryshchenko OV, Prokopiuk OS, Oipina OV, Khodko OT. Preparation and storage of cryopreserved placental suspension for clinical use. Kharkiv; 1997:19. (in Ukrainian).
28. Goltsev AM, Yurchenko TM, Blazhko EV, Bobyryeva LE, Heraskyna LR, Hryshchenko VY, Hubyna-Vakulyk HY, Dvornyk YL. Placenta: cryopreservation, clinical application. Kharkiv; 2013:268.
29. Shepitko VI. Structural and functional characteristics of cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs [dissertation]. Kharkiv: 2004. 326 p. (in Ukrainian). URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
30. Hladkykh KV. Evaluation of the effect of conditioned medium of mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on manifestations of cytolytic syndrome in experimental autoimmune hepatitis. *Odesa Medical Journal*. 2024;6(191):45–50. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
31. Nesteruk HV, Alabedalkarim NM, Kolot NV, Komaromi NA, Protsenko OS, Lehach YI. Effect of conditioned media from glial cell cultures on the reproductive system of female rats of different ages. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;79(2):88–96. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.2.13>
32. Mathen CE. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications. Patent A61K35/12. PCT application PCT/IN2018/050078. World Intellectual Property Organization; 2018. WO2018150440A1. <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
33. Hloba VY. Application of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. PhD dissertation. Kharkiv; 2021:156. (in Ukrainian). <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>
34. Stefanov OV, editor. Preclinical studies of medicinal products. Methodological recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001:527. (in Ukrainian). URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
35. Du F, Lu LJ, Fu Q, Dai M, Teng JL, Fan W, et al. T-614, a novel immunomodulator, attenuates joint inflammation and articular damage in collagen-induced arthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2008;10(6):R136. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2554>
36. Aviles-Herrera J, Angeles-Lopez GE, Deciga-Campos M, Gonzalez-Trujano ME, Moreno-Perez GF, Reyes-Chilpa R, et al. Quercetin reduces antinociceptive but not the anti-inflammatory effects of indomethacin, ketorolac, and celecoxib in rats with gout-like pain. *Molecules*. 2025;30(15):3196. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153196>
37. Al-Ekrish AA, Ekram MA. A comparative study of the accuracy and reliability of multidetector computed tomography and cone beam computed tomography in the assessment of dental implant site dimensions. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2011;40(2):67–75. DOI: <https://doi.org/10.1259/dmfr/27546065>
38. Kamburoğlu K, Ereş G, Akgün C. Qualitative and quantitative assessment of alveolar bone destruction in adult rats using CBCT. *Journal of Veterinary Dentistry*. 2019;36(4):245–50. DOI: <https://doi.org/10.1177/0898756420911108>
39. Zar JH. Biostatistical analysis. 5th ed. Englewood: Prentice-Hall; 2014:960.
40. 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.
41. Meng Q, Qiu B. Exosomal microRNA-320a derived from mesenchymal stem cells regulates rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing CXCL9 expression. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:441. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00441>
42. Tavasolian F, Hosseini AZ, Soudi S, Naderi M. miRNA-146a improves immunomodulatory effects of MSC-derived exosomes in rheumatoid arthritis. *Current Gene Therapy*. 2020;20(4):297–312. DOI: <https://doi.org/10.2174/1566523220666200916120708>
43. Tian X, Wei W, Cao Y, Ao T, Huang F, Javed R, et al. Gingival mesenchymal stem cell-derived exosomes are immunosuppressive in preventing collagen-induced arthritis. *Journal of Cellular*

- and *Molecular Medicine*. 2022. Vol. 26, № 3. P. 693–708. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17086>
44. Fu Y, Li J, Zhang Z, Ren F, Wang Y, Jia H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate collagen-induced arthritis by balancing the population of Th17 and regulatory T cells. *FEBS Letters*. 2022. Vol. 596, № 20. P. 2668–2677. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14460>
45. Okumura G, Kondo N, Sato K, Yamazaki K, Ohshima H, Kawashima H, et al. Experimental arthritis and Porphyromonas gingivalis administration synergistically decrease bone regeneration in femoral cortical defects. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, № 1. P. 20031. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56265-6>
46. Elbasha YI, Mesbah N.M., Abdel-Hamed A.R., Abo-Elmatty D.M., Bakry S., Mansour A.M., et al. Effect of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells in treatment of rheumatoid arthritis. *Transplant Immunology*. 2023. Vol. 80. P. 101890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101890>
47. Huang Y, Chen L, Chen D, Fan P, Yu H. Exosomal microRNA-140-3p from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates joint injury of rats with rheumatoid arthritis by silencing SGK1. *Molecular Medicine*. 2022. Vol. 28, № 1. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00451-2>
- and *Molecular Medicine*. 2022;26(3):693–708. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcmm.17086>
44. Fu Y, Li J, Zhang Z, Ren F, Wang Y, Jia H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate collagen-induced arthritis by balancing the population of Th17 and regulatory T cells. *FEBS Letters*. 2022;596(20):2668–77. DOI: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.14460>
45. Okumura G, Kondo N, Sato K, Yamazaki K, Ohshima H, Kawashima H, et al. Experimental arthritis and Porphyromonas gingivalis administration synergistically decrease bone regeneration in femoral cortical defects. *Scientific Reports*. 2019;9(1):20031. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56265-6>
46. Elbasha YI, Mesbah NM, Abdel-Hamed AR, Abo-Elmatty DM, Bakry S, Mansour AM, et al. Effect of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells in treatment of rheumatoid arthritis. *Transplant Immunology*. 2023;80:101890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trim.2023.101890>
47. Huang Y, Chen L, Chen D, Fan P, Yu H. Exosomal microRNA-140-3p from human umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates joint injury of rats with rheumatoid arthritis by silencing SGK1. *Molecular Medicine*. 2022;28(1):36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-022-00451-2>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що інтерпретація результатів обмежена видовими/модельними чинниками, умовами утримання та ресурсними рамками. Досліди *in vivo* на щурасамцях 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; міжлабораторної 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 органів/людських тканин та оцінювання клінічно значущих кінцевих точок.

Limitations of the study

The authors of the manuscript explicitly acknowledge that the interpretation of the results is limited by species-/model-related factors, housing conditions, and resource constraints. *In vivo* experiments in male rats under standardized conditions with a single dose, predominantly surrogate indicators, and a short observation period do not provide grounds for definitive conclusions regarding long-term safety and clinical relevance. Group sizes 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, therefore external validity and translatability to humans are limited. To mitigate these influences, the Guidelines for reporting animal research (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments* – ARRIVE) and Good Laboratory Practice (*Good Laboratory Practice* – GLP) were followed, protocols were standardized, and statistical procedures were described in detail. The results are preliminary; confirmation requires multicenter replication, dose–response analysis, inclusion of both sexes and different age groups, use of organoids/human tissues, and assessment of clinically meaningful endpoints.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження доцільно спрямувати на уточнення імунних механізмів синергії нестероїдних протизапальних препаратів і безклітинних біологічних засобів шляхом аналізу цитокінового профілю, клітинних імунних популяцій та маркерів ремоделювання кісткової тканини. Перспективним є вдосконалення томографічних методів кількісної оцінки суглобових змін і оптимізація режимів комбінованої терапії.

Prospects for further research

Further studies should be aimed at clarifying the immune mechanisms underlying the synergy between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cell-free biological products by analyzing cytokine profiles, cellular immune populations, and markers of bone tissue remodeling. Improvement of tomographic methods for quantitative assessment of joint changes and optimization of combined therapy regimens are considered promising.

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, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

All authors submitted to the editorial office a completed International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Unified Disclosure Form for Conflicts of Interest. The authors of the manuscript explicitly declare the absence 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 may be related to the subject of the submitted materials or that sponsored the conducted studies.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що експериментальні дослідження проведено згідно з вимогами належної

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly certify that the experimental studies were conducted in accordance with the

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.

requirements of *Good Laboratory Practice* (GLP), the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes of 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, the Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 14, 2009 No. 944 «On approval of the Procedure for conducting preclinical studies of medicinal products and examination of materials of preclinical studies of medicinal products,» the Law of Ukraine of February 21, 2006 No. 3447-IV «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.

Використання штучного інтелекту

Use of Generative Artificial Intelligence

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.

The authors of the manuscript explicitly certify that during the conduct of the study and preparation of this manuscript they did not use any tools or services of generative artificial intelligence 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 exclusively by the authors without the involvement of generative artificial intelligence.

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

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.

The authors of the manuscript explicitly certify that the work uses the results of their own experimental studies, which were systematized and analyzed by the authors. Primary data include summarized indicators, laboratory results, experimental protocols, and obtained quantitative characteristics. All materials are stored in the archive of the research group and may be provided upon reasonable request to the corresponding author, subject to ethical standards and legal restrictions.

Інформація про фінансування

Funding information

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. Матвієнко.

The study was funded by expenditures from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment 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, duration 2025–2028, principal investigator – the Head of the Department, Doctor of Philosophy in Health Sciences «Medicine», Associate Professor M.S. Matvieienko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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
моб.: +38 (098) 080-00-68

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 «Center of Medical 3D Diagnostics», 18 Chernihivska Str., Lviv, Ukraine, 79059;
e-mail: student.volodymyr@gmail.com
tel.: +38 (098) 080-00-68

Внесок автора: розробка дизайну та організація експерименту, моделювання артриту, проведення КПКТ, введення препаратів, статистична обробка даних, аналіз та інтерпретація результатів, підготовка тексту статті, формування висновків.

Author's contribution: development of the study design and organization of the experiment, arthritis modeling, performance of CBCT, drug administration, statistical data processing, analysis and interpretation of results, preparation of the manuscript text, and formulation of conclusions.

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

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: загальне керівництво дослідженням, концептуалізація дослідження, методології, участь у проведенні КПКТ, контроль якості експерименту, участь у аналізі та інтерпретації результатів, наукове редагування рукопису, формування висновків.

Author's contribution: overall supervision of the study, study conceptualization, methodology development, participation in CBCT procedures, quality control of the experiment, participation in data analysis and interpretation, scientific editing of the manuscript, and formulation of conclusions.

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

Lyadova 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

Внесок автора: наукове консультування, критичний аналіз рукопису, внесення правок, затвердження фінальної версії статті.

Author's contribution: scientific consulting, critical analysis of the manuscript, incorporation of revisions, and approval of the final version of the article.

Матвієнко Марія Сергіївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), 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

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), 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

Внесок автора: контроль дотримання протоколів та етичних вимог, перевірка достовірності отриманих даних, літературний пошук та аналітичне опрацювання джерел, фінальне редагування рукопису.

Author's contribution: monitoring compliance with protocols and ethical requirements, verification of the reliability of the obtained data, literature search and analytical processing of sources, and final editing of the manuscript.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
28.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
09.11.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-06>

УДК: 616.12-005.4-097



OPEN ACCESS

Механізми формування імунної відповіді при ішемічному ушкодженні серця: від початкових молекулярних подій у пошкоджених клітинах до розвитку повноцінної запальної реакції, участі регуляторних цитокінів та структурної перебудови серцевої тканини

Чиж М.О.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Васильєв Д.В.², <https://orcid.org/0000-0002-0376-0051>, e-mail: vasylyev.dmytro@ukr.net

Лядова Т.І.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Матвієнко М.С.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Гладких Ф.В.^{2,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

Кошурба І.В.², <https://orcid.org/0000-0002-4595-9245>, e-mail: koshurba@gmail.com

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини

Національної академії наук України, Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Mechanisms of immune response formation in ischemic cardiac injury: from initial molecular events in damaged cells to the development of a full-scale inflammatory reaction, involvement of regulatory cytokines, and structural remodeling of cardiac tissue

Chyzh M.O.¹, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>, e-mail: n.chizh@ukr.net

Vasylyev D.V.², <https://orcid.org/0000-0002-0376-0051>, e-mail: vasylyev.dmytro@ukr.net

Liadova T.I.², <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Matvieienko M.S.², <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

Hladkykh F.V.^{1,2}, <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

¹Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

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

ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда, запалення, що викликане ішемією, вроджений імунітет, адаптивний імунітет.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Чиж М.О., Васильєв Д.В.,
Лядова Т.І., Матвієнко М.С.,
Гладких Ф.В., Кошурба І.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Розуміння сучасних наукових досягнень щодо ураження серця при його ішемії/реперфузії, а саме імунологічних механізмів формування запалення при цьому стані, надають можливість сформувати потенційну терапевтичну стратегію впливу на окремі компоненти цього процесу при лікуванні ішемічних пошкоджень міокарда.

Мета роботи – систематизувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо ключових імунологічних механізмів формування запалення при ішемічному ураженні серця, а також окреслити патогенетичні ланки, що можуть бути потенційними мішенями для таргетованих протизапальних терапевтичних втручань.

Матеріали та методи. Виконано підбір публікацій з подальшим їх систематизованим аналізом 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 імунологічні механізми запалення при ішемічному ураженні серця, роль клітин вродженого та адаптивного імунітету, сигнальні шляхи активації запальної відповіді та цитокінові каскади.

Результати. Ішемічно-реперфузійне ушкодження серця розгортається як запрограмована послідовність імунопатологічних реакцій. Молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням, запускають каскад реакцій з участю клітин і гуморальних факторів вродженого та набутого імунітету. Дисрегуляція цих процесів впливає

на ступінь ушкодження міокарда при гострій ішемії, реперфузії, зокрема за наявності «no-reflow» феномену та в подальших процесах утворення рубця та ремоделювання міокарда. Модуляція клітинних та молекулярних механізмів може бути потенційною ціллю перспективних видів лікування.

Висновки. Ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда є результатом складної послідовності імунних подій, що визначають баланс між тканинним пошкодженням та репарацією. Поєднання точкової імунотерапії з підтримкою механізмів резолуції запалення становить перспективну терапевтичну стратегію для зменшення інфарктного ушкодження та покращення відновлення міокарда.

Для цитування:

Чиж М.О., Васильєв Д.В., Лядова Т.І., Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Кошурба І.В. Механізми формування імунної відповіді при ішемічному ушкодженні серця: від початкових молекулярних подій у пошкоджених клітинах до розвитку повноцінної запальної реакції, участі регуляторних цитокінів та структурної перебудови серцевої тканини. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 247–274. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-06>

Keywords:

myocardial ischemia/reperfusion injury, ischemia-induced inflammation, innate immunity, adaptive immunity.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Chyzh M.O., Vasylyev D.V.,
Liadova T.I., Matvieienko M.S.,
Hladkykh F.V., Koshurba I.V., 2025

ABSTRACT

Background. Understanding of current scientific advances in cardiac injury during ischemia/reperfusion, particularly the immunological mechanisms underlying inflammation in this condition, provides the basis for developing potential therapeutic strategies targeting specific components of this process in the treatment of ischemic myocardial damage.

Purpose – to systematize and summarize contemporary scientific data on the key immunological mechanisms of inflammation in ischemic heart injury, and to outline pathogenetic pathways that may serve as potential targets for selective anti-inflammatory therapeutic interventions.

Materials and Methods. A selection of publications was performed followed by systematic analysis 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/>). These sources provided information on immunological mechanisms of inflammation in ischemic heart injury, the role of innate and adaptive immune cells, signaling pathways of inflammatory activation, and cytokine cascades.

Results. Ischemia/reperfusion injury of the heart unfolds as a programmed sequence of immunopathological reactions. Damage-associated molecular patterns initiate cascades involving cellular and humoral components of both innate and adaptive immunity. Dysregulation of these processes influences the extent of myocardial injury during acute ischemia and reperfusion, particularly in the presence of the «no-reflow» phenomenon, and in subsequent scar formation and myocardial remodeling. Modulation of cellular and molecular mechanisms may represent a promising therapeutic target.

Conclusions. Ischemia/reperfusion injury of the myocardium results from a complex sequence of immune events that determine the balance between tissue damage and repair. The combination of targeted immunomodulation with support of resolution mechanisms of inflammation constitutes a promising therapeutic strategy to reduce infarct-related injury and improve myocardial recovery

For citation:

Chyzh MO, Vasylyev DV, Liadova TI, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Koshurba IV. Mechanisms of immune response formation in ischemic cardiac injury: from initial molecular events in damaged cells to the development of a full-scale inflammatory reaction, involvement of regulatory cytokines, and structural remodeling of cardiac tissue. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):247–274. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-06>

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ДК – дендритні клітини
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
І/Р – ішемія/реперфузія
зДК – звичайні дендритні клітини
ЛПС – ліпополісахарид
пДК – плазматичоїдні дендритні клітини
РНК – рибонуклеїнова кислота
СС3 – серцево-судинні захворювання
AIM2 – (absent in melanoma 2 protein) білок, відсутній при меланомі 2
ALRs – (AIM2-like receptors) рецептори, подібні до AIM2
ССААТ – послідовність нуклеотидів (п'ять пар основ) у ДНК
CCL7 – (C-C motif chemokine ligand 7) C-C ліганд хемокіну 7

ABBREVIATIONS

DCs – dendritic cells
DNA – deoxyribonucleic acid
I/R – ischemia/reperfusion

LPS – lipopolysaccharide
pDCs – plasmacytoid dendritic cells
RNA – ribonucleic acid

AIM2 – absent in melanoma 2 protein

ALRs – AIM2-like receptors
CCAAT – specific DNA sequence
CCL7 – C-C motif chemokine ligand 7

CCR2 – (C-C chemokine receptor type 2) рецептори C-C хемо- кіну 2-го типу	CCR2 C-C chemokine receptor type 2
cDCs – (conventional dendritic cells) звичайні дендритні клітини	cDCs – conventional dendritic cells
C/EBP – (CCAAT enhancer-binding protein) білок, що зв'язу- ється з енхансером CCAAT	C/EBP – CCAAT enhancer-binding protein
CLRs – (C-type lectin receptors) лектинові рецептори C-типу	CLRs – C-type lectin receptors
CXCR2 – (C-X-C motif chemokine receptor type 2) рецептор C-X-C хемокіну 2 типу	CXCR2 – C-X-C motif chemokine receptor type 2
CXCR4 – (C-X-C motif chemokine receptor type 4) рецептор C-X-C хемокіну 4 типу	CXCR4 – C-X-C motif chemokine receptor type 4
DAMPs – (damage-associated molecular patterns) молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням	DAMPs – damage-associated molecular patterns
FGF21 – (fibroblast growth factor 21) фактор росту фібро- бластів 21	FGF21 – fibroblast growth factor 21
FPR2 – (formyl peptide receptor 2) формілпептидний рецептор 2	FPR2 – formyl peptide receptor 2
HIF-1 α – (hypoxia-inducible factor 1-alpha) фактор, що індуку- ється гіпоксією 1-альфа	HIF-1 α – hypoxia-inducible factor 1-alpha
IFN γ – (interferon gamma) інтерферон гамма	IFN γ – interferon gamma
IL – (interleukin) інтерлейкін	IL – interleukin
IRAK-4 – (interleukin-1 receptor-associated kinase 4) кінза 4, асоційована з рецептором інтерлейкіну-1	IRAK-4 – interleukin-1 receptor-associated kinase 4
IRF3 – (interferon regulatory factor 3) інтерферон-регуляторний фактор 3	IRF3 – interferon regulatory factor 3
JNK – (c-Jun NH ₂ -terminal kinase) кінза c-Jun N-кінцевого домену	JNK – c-Jun NH ₂ -terminal kinase
LOX-1 – (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) лектиноподібний рецептор окиснених ліпопротеїнів низької щільності-1	LOX-1 – lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1
Ly6C – (lymphocyte antigen 6 complex locus C) антиген лімфо- цитів 6, локус C	Ly6C – lymphocyte antigen 6 complex locus C
MAPKs – (mitogen-activated protein kinases) кінзи, активовані мітогенами	MAPKs – mitogen-activated protein kinases
MD-2 – (myeloid differentiation factor 2) фактор мієлоїдної диференціації 2	MD-2 – myeloid differentiation factor 2
MerTK – (MER proto-oncogene, tyrosine kinase) тирозинкіназа MER-протоонкоген	MerTK – MER proto-oncogene, tyrosine kinase
MMP9 – (matrix metalloproteinase 9) матриксна металопроте- їназа 9	MMP9 – matrix metalloproteinase 9
MPO – (myeloperoxidase) мієлопероксидаза	MPO – myeloperoxidase
mTOR – (mechanistic target of rapamycin) механістична мішень рапаміцину	mTOR – mechanistic target of rapamycin
MYC – сімейство протоонкогенів	MYC – family of proto-oncogenes
MyD88 – (myeloid differentiation primary response 88) первинна відповідь мієлоїдної диференціації 88	MyD88 – myeloid differentiation primary response 88
NAD ⁺ – (nicotinamide adenine dinucleotide) нікотинамідаденін- динуклеотид	NAD ⁺ – nicotinamide adenine dinucleotide
NADPH – (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) нікоти- намідаденінди-нуклеотидфосфат	NADPH – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NETs – (neutrophil extracellular traps) позаклітинні пастки нейтрофілів	NETs – neutrophil extracellular traps
NF- κ B – (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) ядерний фактор κ B	NF- κ B – Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NLRs – (NOD-like receptors; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors) рецептори, подібні до NOD	NLRs – NOD-like receptors; nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
NLRP3 – (NLR family pyrin domain containing 3) рецептор родини NLR з піриновим доменом 3	NLRP3 – NLR family pyrin domain containing 3
NOD – (nucleotide oligomerization domain) домен олігомери- зації з нуклеотид-зв'язуванням	NOD – nucleotide oligomerization domain
NOX – (NADPH oxidase) NADPH-оксидаза	NOX – NADPH oxidase
OXPHOS – (oxidative phosphorylation) окисне фосфорилування	OXPHOS – oxidative phosphorylation
PAD4 – (peptidylarginine deiminase 4) пептидиларгінін-деїміназа 4	PAD4 – peptidylarginine deiminase 4
PAMPs – (pathogen-associated molecular patterns) патоген- асоційовані молекулярні патерни	PAMPs – pathogen-associated molecular patterns
PI3K/Akt – (phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B) сигнальний шлях фосфоїнозитид-3-кіназа – протеїнкіназа B	PI3K/Akt – phosphoinositide-3-kinase–protein kinase B
PRRs – (pattern recognition receptors) рецептори розпізна- вання патернів	PRRs – pattern recognition receptors
RLRs – (retinoic acid-inducible gene-I-like receptors) рецептори, подібні до гена, індукованого ретиноевою кислотою I	RLRs – retinoic acid-inducible gene-I-like receptors
ROS – (reactive oxygen species) реактивні форми кисню	ROS – reactive oxygen species
SPMs – (specialized pro-resolving mediators) спеціалізовані медіатори резолуції	SPMs – specialized pro-resolving mediators
STAT1 – (signal transducer and activator of transcription 1) тран- сдуктор сигналу та активатор транскрипції 1	STAT1 – signal transducer and activator of transcription 1

STAT3 – (signal transducer and activator of transcription 3) трансдуктор сигналу та активатор транскрипції 1
sTNFR – (soluble tumor necrosis factor receptor) розчинний рецептор фактора некрозу пухлини
TAK1 – (TGF- β -activated kinase 1; Transforming growth factor- β -activated kinase 1) кінза 1, активована TGF- β
TGF β – (transforming growth factor- β) трансформуючий фактор росту β
TIR – (Toll/interleukin-1 receptor) рецептор домена Toll/інтерлейкін-1
TLRs – (Toll-like receptors) Toll-подібні рецептори
TNF – (tumor necrosis factor) фактор некрозу пухлини
TNF- α – (tumor necrosis factor-alpha) фактор некрозу пухлини-альфа
TNFR1 – (tumor necrosis factor receptor 1) рецептор 1 фактора некрозу пухлини
TNFR2 – (tumor necrosis factor receptor 2) рецептор 2 фактора некрозу пухлини
TRAF6 – (TNF receptor-associated factor 6) фактор 6, асоційований з рецептором фактора некрозу пухлини
TRAM – (TRIF-related adaptor molecule) TRIF-асоційований адаптерний білок
Tregs – (regulatory T lymphocytes) регуляторні Т-лімфоцити
TRIF – (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β) адаптерний білок, що містить TIR-домен та індукуює інтерферон- β
VEGF – (vascular endothelial growth factor) судинний ендотеліальний фактор росту

STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3
sTNFR – soluble tumor necrosis factor receptor
TAK1 – TGF- β -activated kinase 1; Transforming growth factor- β -activated kinase 1
TGF β – transforming growth factor- β
TIR – Toll/interleukin-1 receptor
TLRs – Toll-like receptors
TNF – tumor necrosis factor
TNF- α – tumor necrosis factor-alpha
TNFR1 – tumor necrosis factor receptor 1
TNFR2 – tumor necrosis factor receptor 2
TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6
TRAM – TRIF-related adaptor molecule
Tregs – regulatory T lymphocytes
TRIF – TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β
VEGF – vascular endothelial growth factor

ВСТУП

Імунологічні механізми формування запалення при ішемічному ураженні серця є багатокомпонентною та динамічною системою взаємодії структурних елементів міокарда, клітин вродженої та набутої імунної відповіді, медіаторів міжклітинної взаємодії та сигнальних молекул, що реагують на порушення тканинного гомеостазу. Встановлено, що ішемія ініціює глибокі метаболічні порушення, зумовлені дефіцитом оксигенації, порушенням функції мітохондрій та швидким накопиченням іонного дисбалансу, що призводить до некрозу та апоптичного розпаду кардіоміоцитів [1, 2, 3, 4, 5].

Унаслідок цього в позаклітинний простір вивільняються молекулярні патерни, асоційовані з пошкодженням (*damage-associated molecular patterns* – DAMP), які розпізнаються патерн-розпізнавальними рецепторами клітин вродженого імунітету, включаючи Toll-подібні рецептори та рецептори NOD-подібної родини [6]. Активування цих рецепторів призводить до запуску низки сигнальних каскадів, зокрема до активації ядерного фактора NF- κ B, підсилення синтезу прозапальних цитокінів і формування мікросередовища, спрямованого на рекрутинг перших ефektorних клітин.

Після ініціації запальної реакції відбувається масивна та швидка інфільтрація ішемізованої ділянки поліморфноядерними нейтрофілами, які опосередковують ушкодження через виділення реактивних форм кисню, протеаз та формування позаклітинних нейтрофільних пасток [7, 8]. Накопичення цих ефektorних клітин створює локальний цитотоксичний осередок, що, з одного боку, сприяє елімінації некротичних тканин, а з іншого – потенційно посилює вторинне ушкодження життєздатних кардіоміоцитів. Надалі активуються моноцити та тканинні макрофаги, які диференціюються у фенотипи з різними функціональними властивостями, формуючи складний баланс між прозапальними та резолуційними шляхами. Саме цей баланс суттєво впливає на подальшу еволюцію

INTRODUCTION

The immunological mechanisms underlying the development of inflammation in ischemic cardiac injury represent a complex and dynamic system of interactions among the structural components of the myocardium, cells of the innate and adaptive immune responses, mediators of intercellular communication, and signaling molecules that respond to disturbances in tissue homeostasis. It has been established that ischemia initiates profound metabolic alterations driven by oxygen deficiency, mitochondrial dysfunction, and the rapid accumulation of ionic imbalance, ultimately leading to necrosis and apoptotic disintegration of cardiomyocytes [1, 2, 3, 4, 5].

As a consequence, damage-associated molecular patterns (DAMPs) are released into the extracellular space, where they are recognized by pattern-recognition receptors of innate immune cells, including Toll-like receptors and representatives of the NOD-like receptor group [6]. Activation of these receptors initiates a series of signaling cascades, notably the activation of the nuclear factor NF- κ B, enhancement of pro-inflammatory cytokine synthesis, and the establishment of a microenvironment conducive to the recruitment of the first effector cells.

Following the initiation of the inflammatory response, the ischemic region undergoes massive and rapid infiltration by polymorphonuclear neutrophils, which mediate tissue injury through the release of reactive oxygen species, proteases, and the formation of neutrophil extracellular traps (NETs) [7, 8]. The accumulation of these effector cells establishes a localized cytotoxic niche that, on the one hand, facilitates the elimination of necrotic tissue, but on the other hand, may exacerbate secondary damage to viable cardiomyocytes. Subsequently, monocytes and resident macrophages become activated and differentiate into phenotypes with distinct functional properties, thereby shaping a complex balance between pro-inflammatory and resolution pathways. This balance critically influences the subsequent evolution of injury, the potential for reparative responses, and the extent of tissue remodeling.

ушкодження, можливість розвитку репаративної відповіді та ступінь ремоделювання тканини.

Паралельно з клітинною інфільтрацією активуються гуморальні механізми, що включають посилення секреції цитокінів, хемокинів, адгезивних молекул та медіаторів міжклітинної взаємодії [9]. Установлено, що підвищений рівень інтерлейкінів, факторів некрозу пухлин та інших прозапальних медіаторів формує стійке системне запальне підґрунтя, яке виходить за межі місцевого ушкодження та впливає на загальну гомеостатичну відповідь організму. Значущим є той факт, що тривала активація цитокінових ланцюгів може індукувати дисфункцію ендотелію, посилення агрегації тромбоцитів, зміни мікросудинної перфузії та формування феномену «no-reflow», що визначає клінічну тяжкість перебігу ішемічного ушкодження.

У подальші часові фази до процесу залучаються елементи набутої імунної відповіді, включаючи Т-лімфоцити та В-лімфоцити, які можуть сприяти як регуляції репаративних процесів, так і підтриманню хронічної низькорівневої запальної активності [10, 11, 12]. Узгодженість або дискоординація між вродженими та набутими компонентами імунної реакції визначає ступінь фіброзоутворення, швидкість структурної перебудови міокарда та ризик формування постішемічного ремоделювання, що є ключовим чинником у розвитку хронічної серцевої недостатності. Наявні дані свідчать, що порушення регуляторних механізмів, зокрема дисбаланс між про- та антизапальними підтипами клітин, істотно впливає на тривалість запальної фази та якість відновлення тканини.

Отже, імунологічні механізми, що визначають розвиток запалення при ішемічному ураженні серця, включають складні інтегровані процеси, які розгортаються на рівні клітинних структур, гуморальних шляхів та системної відповіді [13, 14, 15]. Їх взаємодія визначає не лише гостру фазу ушкодження, але й довгострокові наслідки, включаючи ступінь ремоделювання міокарда, ризик розвитку серцевої недостатності, варіабельність клінічної симптоматики та прогноз. Таким чином, поглиблене вивчення цих механізмів є ключовим напрямком сучасних досліджень з метою оптимізації терапевтичних стратегій та створення більш таргетованих підходів до протизапального втручання в умовах ішемічного ураження серця.

Мета роботи – систематизувати та узагальнити сучасні наукові дані щодо ключових імунологічних механізмів формування запалення при ішемічному ураженні серця, визначити роль клітинних і гуморальних компонентів вродженої та набутої імунної відповіді у розвитку гострої та хронічної фаз ушкодження, а також окреслити патогенетичні ланки, що можуть бути потенційними мішенями для таргетованих протизапальних терапевтичних втручань.

In parallel with cellular infiltration, humoral mechanisms are activated, including enhanced secretion of cytokines, chemokines, adhesion molecules, and mediators of intercellular interaction [9]. Elevated levels of interleukins, tumor necrosis factors, and other pro-inflammatory mediators have been shown to establish a persistent systemic inflammatory milieu that extends beyond the site of local injury and influences the overall homeostatic response of the organism. Importantly, sustained activation of cytokine cascades may induce endothelial dysfunction, promote platelet aggregation, alter microvascular perfusion, and contribute to the development of the «no-reflow» phenomenon, which determines the clinical severity of ischemic injury.

In the subsequent temporal phases, elements of the adaptive immune response become involved, including T lymphocytes and B lymphocytes, which may contribute both to the regulation of reparative processes and to the maintenance of chronic low-grade inflammatory activity [10, 11, 12]. The concordance or discoordination between innate and adaptive components of the immune reaction determines the extent of fibrogenesis, the rate of structural remodeling of the myocardium, and the risk of post-ischemic remodeling, which represents a key factor in the development of chronic heart failure. Available evidence indicates that disturbances in regulatory mechanisms, including an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cell subsets, significantly influence the duration of the inflammatory phase and the quality of tissue recovery.

Thus, the immunological mechanisms that govern the development of inflammation in ischemic cardiac injury encompass complex, integrated processes unfolding at the level of cellular structures, humoral pathways, and systemic responses [13, 14, 15]. Their interplay determines not only the acute phase of injury but also the long-term consequences, including the degree of myocardial remodeling, the risk of heart failure development, the variability of clinical manifestations, and the overall prognosis. Therefore, an in-depth investigation of these mechanisms represents a key direction of contemporary research aimed at optimizing therapeutic strategies and establishing more targeted approaches to anti-inflammatory intervention in the context of ischemic cardiac injury.

Objective – the aim of this work is to systematize and synthesize current scientific data regarding the key immunological mechanisms underlying the formation of inflammation in ischemic cardiac injury, to define the role of cellular and humoral components of the innate and adaptive immune responses in the development of both acute and chronic phases of injury, and to delineate pathogenetic pathways that may serve as potential targets for targeted anti-inflammatory therapeutic interventions.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

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 імунологічні механізми запалення при ішемічному ураженні серця, роль клітин вродженого

The selection of publications was performed 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/>). The reviewed sources contained information on immunological mechanisms of inflammation in ischemic cardiac injury,

та адаптивного імунітету, сигнальні шляхи активації запальної відповіді та цитокінові каскади.

На **першому етапі** проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: «*ischemia-induced inflammation*», «*myocardial ischemia*», «*innate immunity*», «*adaptive immunity*», «*neutrophils*», «*macrophage polarization*», «*Toll-like receptors*», «*cytokine cascade*», «*myocardial remodeling*».

На **другому етапі** вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження, зокрема роботи з низьким рівнем методологічної якості, публікації без чітко визначеного механістичного аналізу або такі, що не містили даних про імунологічні аспекти ішемічного ушкодження.

На **третьому етапі** вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Критерії включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу:

1. висвітлення сучасних відомостей щодо клітинних і гуморальних механізмів запальної відповіді при ішемічному ураженні міокарда;
2. відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини (чітка методологія, узгодженість результатів із сучасними концепціями патогенезу);
3. відкритий доступ до повнотекстової статті для повноцінної оцінки дизайну та інтерпретації висновків.

the role of innate and adaptive immune cells, signaling pathways of inflammatory response activation, and cytokine cascades.

At the **first stage**, a literature search was conducted using the following keywords: «*ischemia-induced inflammation*», «*myocardial ischemia*», «*innate immunity*», «*adaptive immunity*», «*neutrophils*», «*macrophage polarization*», «*Toll-like receptors*», «*cytokine cascade*», and «*myocardial remodeling*».

At the **second stage**, article abstracts were reviewed and publications that did not meet the study criteria were excluded, including works with a low level of methodological quality, studies lacking a clearly defined mechanistic analysis, or those that did not contain data on the immunological aspects of ischemic injury.

At the **third stage**, the full texts of the selected articles were examined for compliance with the inclusion criteria and the relevance of the studies.

The inclusion criteria for publications subjected to content analysis were as follows:

1. presentation of up-to-date information regarding cellular and humoral mechanisms of the inflammatory response in myocardial ischemic injury;
2. compliance of the studies with the key principles of evidence-based medicine (clear methodology, consistency of results with current concepts of pathogenesis);
3. open access to the full-text article to enable comprehensive evaluation of study design and interpretation of conclusions.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ішемічне ушкодження міокарда супроводжується комплексною сукупністю імунологічних подій, що охоплюють ранні сигнальні реакції, активацію вроджених механізмів запалення, залучення адаптивного ланки імунітету та формування багаторівневих цитокінових відповідей. Аналіз сучасних досліджень свідчить, що ініціація й розгортання запального процесу у відповідь на ішемічну загибель кардіоміоцитів є багаступневими та строго регульованими явищами, які визначають інтенсивність локального ушкодження, тривалість запальної фази та потенціал подальших репаративних або фіброзоутворювальних процесів. Синхронність або дискоординація між клітинними, гуморальними та молекулярними компонентами імунної відповіді визначає, яким буде клінічний сценарій – від сприятливого відновлення структури тканини до прогресуючого ремоделювання та розвитку хронічної серцевої недостатності.

Узагальнені дані дозволяють послідовно розглянути ключові етапи імунопатогенезу ішемічного ураження серця, зокрема: механізми вивільнення DAMPs та їх взаємодію з рецепторами розпізнавання патернів (PRR); формування інфламасом та роль інтерлейкіну-1 β у некроз-асоційованому запаленні; функціональні зміни в популяціях нейтрофілів, моноцитів та макрофагів; участь адаптивної імунної відповіді; а також вплив цитокінового каскаду на прогресування пошкодження та ремоделювання міокарда. Детальний розгляд кожного з цих компонентів дозволяє зрозуміти патогенетичні ланки, які можуть бути потенційними мішенями для розвитку таргетованих протизапальних стратегій.

RESULTS AND DISCUSSION

Ischemic myocardial injury is accompanied by a complex set of immunological events encompassing early signaling reactions, activation of innate inflammatory mechanisms, involvement of the adaptive immune response, and the formation of multilayered cytokine networks. Analysis of contemporary studies indicates that the initiation and progression of the inflammatory process in response to ischemic cardiomyocyte death are multistage and tightly regulated phenomena that determine the intensity of local damage, the duration of the inflammatory phase, and the potential for subsequent reparative or fibrogenic processes. The synchrony or discoordination among cellular, humoral, and molecular components of the immune response defines the clinical scenario – ranging from favorable restoration of tissue structure to progressive remodeling and the development of chronic heart failure.

The summarized data allow for a sequential consideration of the key stages of the immunopathogenesis of ischemic cardiac injury, including: the mechanisms of damage-associated molecular release and their interaction with pattern-recognition receptors; the formation of inflammasomes and the role of interleukin-1 β in necrosis-associated inflammation; functional alterations in neutrophil, monocyte, and macrophage populations; the involvement of the adaptive immune response; as well as the impact of the cytokine cascade on the progression of injury and myocardial remodeling. A detailed examination of each of these components provides insight into pathogenetic pathways that may serve as potential targets for the development of targeted anti-inflammatory strategies.

1. ВИВІЛЬНЕННЯ СИГНАЛЬНИХ МОЛЕКУЛ ПОШКОДЖЕННЯ ТА АКТИВАЦІЯ TOLL-ПОДІБНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Після пошкодження серцево-судинної тканини запускається багатокомпонентний каскад процесів, що супроводжується інтенсивним вивільненням низки імуномодулювальних молекул ендogenous походження, які здатні функціонувати як DAMP. Ці структури, які часто називають алармінами, утворюються як прямий наслідок некротичної загибелі клітин, механічного руйнування тканин або деградації позаклітинного матриксу, та надходять у системний кровотік і міжклітинний простір, де виступають первинними тригерами стерильного запалення. Їхня біологічна роль полягає у негайному сповіщенні системи вродженого імунітету про пошкодження тканинної цілісності та необхідність швидкого відновлення гомеостазу [16, 17]. У поєднанні з екзогенними молекулярними патернами, пов'язаними з патогеном (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP), які надходять за умов мікробної інвазії, DAMP взаємодіють із PRR. Останні кодуються зародковою лінією та є високо консервативними молекулярними структурами, здатними специфічно розпізнавати консервативні сигнали небезпеки та запускати широкий спектр імунних сигнальних каскадів [17]. Саме PRR забезпечують перехід від структурного ушкодження тканин до координованої імунної відповіді, що включає активацію транскрипційних факторів, синтез цитокінів, ініціацію фагоцитозу та модуляцію адаптивної імунної відповіді.

За своєю субклітинною локалізацією PRR поділяються на дві основні функціональні групи, що забезпечує широкий спектр сприйнятливості до різних джерел сигналів небезпеки. Перша група представлена трансмембранними білками, такими як Toll-подібні рецептори (TLR) та лектинові рецептори С-типу (CLR), які розміщуються на поверхні клітин або в ендосомах та здатні розпізнавати як мікробні структури, так і ендogenous DAMP. Друга група включає цитоплазматичні білки – рецептори нуклеотид-зв'язувального олігомеризаційного домену (NOD-подібні) (NLR), ретиноево-кислотно-індуковані ген-1 рецептори (RLR) та рецептори AIM2-подібної родини (ALR) [17]. Така багаторівнева структурна організація PRR дозволяє клітині здійснювати інтегрований моніторинг різних типів загроз – як зовнішніх (патогени), так і внутрішніх (структурні порушення), забезпечуючи гнучку та адаптивну імунну відповідь.

У контексті серцево-судинних захворювань (ССЗ) PRR виконують надзвичайно важливу патофізіологічну роль. Існує кілька класів PRR, відповідальних за посилення запальної реакції при ураженнях серцево-судинної системи, особливо за умов ішемічного стресу або надмірного механічного навантаження на серцевий м'яз та стінку судини [18, 19, 20, 21]. При ішемії та реперфузії PRR функціонують як ключові детектори ендogenous DAMP, що накопичуються внаслідок некрозу кардіоміоцитів і деградації позаклітинного матриксу. Подальша активація PRR призводить до формування інтенсивної прозапальної відповіді, що проявляється інфільтрацією нейтрофілів, активацією макрофагів та ремоделюванням тканин. Важливо зазначити, що TLR і NLR можуть функціонувати синергічно, утворюючи взаємопов'язану мережу сигналізації, яка сприяє прогресуванню атеросклерозу,

1. RELEASE OF DAMAGE-ASSOCIATED SIGNALING MOLECULES AND ACTIVATION OF TOLL-LIKE RECEPTORS

Following cardiovascular tissue injury, a multicomponent cascade of processes is initiated, accompanied by the intensive release of a range of endogenous immunomodulatory molecules capable of functioning as damage-associated molecular patterns (DAMPs). These structures, often referred to as alarmins, arise as a direct consequence of necrotic cell death, mechanical tissue disruption, or extracellular matrix degradation, and enter the systemic circulation and intercellular space, where they act as primary triggers of sterile inflammation. Their biological role is to immediately alert the innate immune system about tissue integrity damage and the need for rapid restoration of homeostasis [16, 17]. In combination with exogenous pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), which emerge under conditions of microbial invasion, DAMPs interact with pattern recognition receptors (PRRs). These receptors, encoded in the germline, represent highly conserved molecular structures capable of specifically recognizing conserved danger signals and initiating a broad spectrum of immune signaling cascades [17]. PRRs thus provide the critical transition from structural tissue damage to a coordinated immune response, encompassing the activation of transcription factors, cytokine synthesis, initiation of phagocytosis, and modulation of the adaptive immune response.

Based on their subcellular localization, PRRs are divided into two major functional groups, which ensures a broad spectrum of sensitivity to diverse sources of danger signals. The first group is represented by transmembrane proteins such as Toll-like receptors (TLRs) and C-type lectin receptors (CLRs), which are located on the cell surface or within endosomes and are capable of recognizing both microbial structures and endogenous DAMPs. The second group comprises cytoplasmic proteins, including nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors (NLRs), retinoic acid-inducible gene-1-like receptors (RLRs), and AIM2-like receptors (ALRs) [17]. This multilayered structural organization of PRRs enables the cell to perform integrated monitoring of different types of threats – both external (pathogens) and internal (structural damage) – thereby ensuring a flexible and adaptive immune response.

In the context of cardiovascular diseases, PRRs play a critically important pathophysiological role. Several classes of PRRs are responsible for amplifying the inflammatory response in cardiovascular injury, particularly under conditions of ischemic stress or excessive mechanical load on the myocardium and vascular wall [18, 19, 20, 21]. During ischemia and reperfusion, PRRs act as key biological sensors for endogenous DAMPs, which arise as a consequence of cardiomyocyte necrosis and extracellular matrix degradation. Subsequent activation of PRRs leads to the development of a robust pro-inflammatory response, characterized by neutrophil infiltration, macrophage activation, and tissue remodeling. Importantly, TLRs and NLRs can function synergistically, forming an interconnected signaling network that promotes the progression of atherosclerosis, heart failure, and other cardiovascular pathologies [19, 22]. Such interactions potentiate the effects of individual PRRs, creating conditions for persistent inflammation and chronic tissue damage.

серцевої недостатності та інших ССЗ [19, 22]. Така взаємодія підсилює ефекти окремих PRR, створюючи умови для персистуючого запалення та хронічного пошкодження тканин.

Попри те що PRR класично вважаються маркером імунних клітин, численні дослідження продемонстрували їхню присутність на клітинах серцево-судинної системи, зокрема на ендотеліальних клітинах, гладком'язових клітинах, кардіоміоцитах та фібробластах [23]. Це має критичне значення для патофізіології ССЗ, оскільки локальна активація PRR безпосередньо в місці ушкодження призводить до негайної зміни клітинного фенотипу, посилення продукції цитокінів та активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Така автономна активність серцево-судинних клітин формує додаткові рівні регуляції запалення, які не залежать від класичних імунних клітин, та бере участь у розвитку ендотеліальної дисфункції, судинного ремоделювання та фіброзу.

Серед усіх PRR TLR є найкраще вивченими та історично першими ідентифікованими рецепторами, що беруть участь у розпізнаванні патернів небезпеки. Спершу TLR були описані як рецептори, подібні до білка Toll дрозофіли, роль якого було встановлено в розвитку ембріональних структур. Подальші дослідження виявили, що Toll у дрозофіли відіграє ключову роль у захисті від патогенів через індукцію сигнальних шляхів, подібних до тих, що активують транскрипційний фактор NF- κ B. У людини TLR здатні розпізнавати широкий спектр ендегенних немікробних молекул, зокрема білкові фрагменти, нуклеїнові кислоти та елементи позаклітинного матриксу, що утворюються внаслідок клітинної загибелі або тканинного стресу. Активація TLR приводить до каскадної активації внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що регулюють як вроджену, так і адаптивну імунну відповідь. Кінцевим результатом такої активації є трансляція сигналів на рівень транскрипційних факторів, посилення синтезу прозапальних цитокінів, інтерферонів I типу та формування розгалуженої позитивно-зворотної петлі, здатної як сприяти репарації тканин, так і зумовлювати патологічне посилення запалення. За умови неконтрольованої стимуляції TLR ці механізми можуть спричиняти тривале хронічне запалення, яке лежить в основі атерогенезу та прогресування інших серцево-судинних патологій. Роль допоміжних молекул у модулюванні цих реакцій є критичною, оскільки саме вони забезпечують баланс між адекватною імунною відповіддю та уникненням надмірного запалення.

NLR формують окрему категорію PRR, що функціонують як внутрішньоклітинні сенсори DAMP. Залежно від структури N-кінцевого домену їх поділяють на чотири підродини, кожна з яких має унікальні функціональні властивості. NLR регулюють широкий спектр клітинних процесів, включаючи активацію сигнальних шляхів NF- κ B, аутофагію, формування реакцій на дволанцюгову РНК, регуляцію експресії генів головного комплексу гістосумісності, клітинне розмноження та диференціацію [24]. Серед них NLRP3 та NOD1 привертають особливу увагу у контексті ССЗ, оскільки їхня активність пов'язана з формуванням інфламасом – мультиміernih білкових комплексів, відповідальних за активацію каспази-1 та дозрівання IL-1 β і IL-18. Інфламасоми NLRP3 та NOD1 відіграють ключову роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу, формуванні аневризми аорти,

Although PRRs are classically considered markers of immune cells, numerous studies have demonstrated their presence in cardiovascular system cells, including endothelial cells, vascular smooth muscle cells, cardiomyocytes, and fibroblasts [23]. This finding is of critical importance for the pathophysiology of cardiovascular diseases, since local activation of PRRs directly at the site of injury leads to immediate alterations in cellular phenotype, enhanced cytokine production, and activation of intracellular signaling pathways. Such autonomous activity of cardiovascular cells establishes additional layers of inflammatory regulation independent of classical immune cells and contributes to the development of endothelial dysfunction, vascular remodeling, and fibrosis.

Among all PRRs, Toll-like receptors are the most extensively studied and historically the first identified receptors involved in danger-associated molecular pattern recognition. Initially, TLRs were described as receptors homologous to the *Drosophila* Toll protein, whose role was established in the development of embryonic structures. Subsequent studies revealed that Toll in *Drosophila* plays a pivotal role in pathogen defense through the induction of signaling pathways analogous to those activating the transcription factor NF- κ B. In humans, TLRs are capable of recognizing a wide spectrum of endogenous non-microbial molecules, including protein fragments, nucleic acids, and extracellular matrix components generated as a result of cell death or tissue stress.

Activation of TLRs initiates a cascade of intracellular signaling pathways that regulate both innate and adaptive immune responses. The ultimate outcome of such activation is the transmission of signals to transcriptional regulators, enhanced synthesis of pro-inflammatory cytokines, type I interferons, and the establishment of a complex positive feedback loop that can either facilitate tissue repair or drive pathological amplification of inflammation. Under conditions of uncontrolled TLR stimulation, these mechanisms may lead to sustained chronic inflammation, which underlies atherogenesis and the progression of other cardiovascular pathologies. The role of accessory molecules in modulating these reactions is critical, as they ensure the balance between an adequate immune response and the avoidance of excessive inflammation.

NLRs constitute a distinct category of PRRs that function as intracellular sensors of DAMPs. Based on the structure of their N-terminal domain, they are classified into four subfamilies, each possessing unique functional properties. NLRs regulate a wide range of cellular processes, including activation of NF- κ B signaling pathways, autophagy, responses to double-stranded RNA, regulation of major histocompatibility complex gene expression, cellular proliferation, and differentiation [24]. Among them, NLRP3 and NOD1 have attracted particular attention in the context of cardiovascular diseases, as their activity is associated with the formation of inflammasomes – multimeric protein complexes responsible for caspase-1 activation and the maturation of IL-1 β and IL-18. NLRP3 and NOD1 inflammasomes play a pivotal role in the development and progression of atherosclerosis, the formation of aortic aneurysms, myocardial inflammation, fibrosis, and cardiac remodeling [25]. Furthermore, recent evidence has demonstrated that the AIM2 inflammasome recognizes cytoplasmic double-stranded DNA, underscoring its

розвитку міокардіального запалення, фіброзу та ремоделювання серця [25]. Крім того, нещодавні дані продемонстрували, що інфламасома AIM2 розпізнає цитоплазматичну дволанцюгову ДНК, що підкреслює її потенційну роль у стерильних запальних процесах, характерних для ішемічних уражень серцево-судинної системи [26].

Лектинові рецептори С-типу (CLR) становлять велику та структурно різноманітну групу PRR, що налічує понад 1000 білків, поділених на 17 груп залежно від їхньої архітектури та функціональних властивостей [27]. Хоча CLR традиційно розглядаються в контексті противірусного та протигрибкового імунітету, накопичуються докази, що вони здатні розпізнавати широкий спектр DAMP і беруть участь у регуляції запальних реакцій при раку, аутоімунних захворюваннях та ССЗ. Особливої уваги заслуговує кластер Dectin-1, що включає сім рецепторів і відіграє суттєву роль у регуляції імунної відповіді в серцево-судинній системі. Один із представників цього кластеру, LOX-1, широко вивчений у контексті розвитку атеросклерозу, гіпертензії та ішемічного інсульту [28, 29]. Важливим аспектом для розуміння взаємодії PRR є здатність CLR синергізувати із сигнальними шляхами TLR, посилюючи продукцію цитокінів, хемокінів та сприяючи розвитку запальних реакцій.

Сигнальні механізми Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) розглядаються як центральна ланка активації вродженої імунної відповіді та формування запального фенотипу при ішемічно-реперфузійному пошкодженні. TLR4 вирізняється здатністю розпізнавати широкий спектр екзогенних і ендогенних лігандів, включаючи бактеріальний ліпополісахарид (ЛПС), вірусні структурні білки, грибовий манан та певні молекулярні патерни, що вивільняються ушкодженими клітинами, тим самим виступаючи ключовим сенсором небезпеки для організму.

Сигнальні шляхи, активовані TLR4, формують інтегровану мережу молекулярних реакцій, що узгоджено регулюють розвиток запалення, оксидативного стресу та програмованої клітинної смерті під час ішемічно-реперфузійного ушкодження (рис. 1). Активація TLR4 призводить до активації внутрішньоклітинних каскадів, що опосередковуються NF- κ B. Цей шлях визначає ініціювання потужної прозапальної відповіді через транскрипційне підсилення синтезу прозапальних цитокінів, хемокінів, медiatorів запалення та регуляторних білків, які підтримують активацію лейкоцитів і посилення локального та системного запального сигналу.

Паралельно активуються шляхи мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK), кінази механістичної цілі рапаміцину (mTOR) та NADPH-оксидаз (NOX), що зумовлює посилену генерацію активних форм кисню. Надмірне утворення активних форм кисню призводить до розвитку оксидативного стресу, дисфункції мітохондрій та пошкодження клітинних структур, що сприяє порушенню внутрішньоклітинного гомеостазу.

Водночас активовані шляхи TLR4-NF- κ B, MAPK та mTOR запускають програми програмованої клітинної смерті, включно з апоптозом, некроптозом та піроптозом. Активація цих форм програмованої клітинної загибелі визначає подальше підсилення внутрішньоклітинного запалення, поглиблення оксидативного дисбалансу та формування каскадних ушкоджень, характерних для ішемічно-реперфузійного процесу.

potential role in sterile inflammatory processes, that are common in ischemic cardiovascular injury [26].

C-type lectin receptors (CLRs) represent a large and structurally diverse group of PRRs, comprising more than 1000 proteins divided into 17 groups according to their architecture and functional properties [27]. Although CLRs have traditionally been considered in the context of antiviral and antifungal immunity, accumulating evidence indicates that they are capable of recognizing a broad spectrum of DAMPs and are involved in the regulation of inflammatory responses in cancer, autoimmune diseases, and cardiovascular diseases. Particular attention has been given to the Dectin-1 cluster, which includes seven receptors and plays a significant role in modulating immune responses within the cardiovascular system. One member of this cluster, lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1), has been extensively studied in the context of atherosclerosis, hypertension, and ischemic stroke [28, 29]. An important aspect of PRR interactions is the ability of CLRs to synergize with TLR signaling pathways, thereby amplifying cytokine and chemokine production and promoting the development of inflammatory responses.

The signaling mechanisms of Toll-like receptor 4 (TLR4) are regarded as a central axis in the activation of innate immune responses and the establishment of an inflammatory phenotype during I/R injury. TLR4 is distinguished by its ability to recognize a wide spectrum of exogenous and endogenous ligands, including bacterial lipopolysaccharide (LPS), viral structural proteins, fungal mannan, and specific molecular patterns released from damaged cells, thereby serving as a key danger sensor for the organism.

The signaling pathways activated by TLR4 form an integrated network of molecular reactions that coordinately regulate the development of inflammation, oxidative stress, and programmed cell death during I/R injury (Fig. 1). TLR4 activation leads to the induction of intracellular cascades mediated by NF- κ B. This pathway drives the initiation of a robust pro-inflammatory response through transcriptional upregulation of pro-inflammatory cytokines, chemokines, inflammatory mediators, and regulatory proteins that sustain leukocyte activation and amplify both local and systemic inflammatory signaling.

In parallel, the pathways of mitogen-activated protein kinases (MAPKs), mechanistic target of rapamycin (mTOR) kinase, and NADPH oxidases (NOX) are activated, resulting in enhanced generation of reactive oxygen species (ROS). Excessive ROS production leads to the development of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and damage to cellular structures, thereby contributing to the disruption of intracellular homeostasis.

Concurrently, the activation of TLR4-NF- κ B, MAPK, and mTOR pathways initiates programs of programmed cell death, including apoptosis, necroptosis, and pyroptosis. The activation of these forms of programmed cell death further amplifies intracellular inflammation, exacerbates oxidative imbalance, and promotes the formation of cascade-like injuries, that are common for the ischemia/reperfusion process.

Thus, TLR4 serves as a central regulator of a tightly integrated pathogenic triad –inflammation, oxidative stress, and programmed cell death – determining the nature and severity of tissue damage during ischemia/reperfusion stress (see Fig. 1).

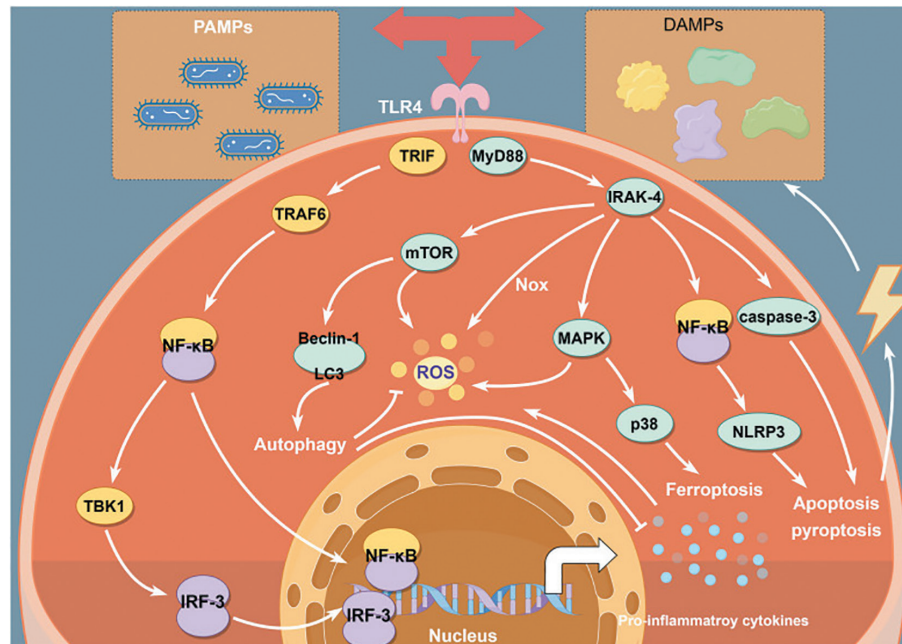


Рис. 1. Сигналізація TLR4 при ішемічно-реперфузійному пошкодженні: взаємодія із запаленням, оксидативним стресом та програмованою клітинною смертю [30]
Fig. 1. TLR4 Signaling in Ischemia/Reperfusion Injury: Interactions with Inflammation, Oxidative Stress, and Programmed Cell Death [30]

Таким чином, TLR4 виступає центральним регулятором тісно інтегрованої патогенетичної тріади: запалення – оксидативний стрес – програмована клітинна смерть, визначаючи характер і тяжкість ушкоджень тканин під час ішемічно-реперфузійного стресу (див. рис. 1).

У випадку інфікування грамнегативними бактеріями TLR4 розпізнає ЛПС за участю білка, що зв'язує ліпополісахарид, фактора мієлоїдної диференціації 2 (MD-2) та CD14; після формування ліганд-рецепторного комплексу відбувається олігомеризація рецепторів, що забезпечує просторову організацію доменів Toll-інтерлейкіну-1 та рекрутування адаптерних білків [30]. Цей етап визначає запуск багаторівневих сигнальних каскадів, включаючи активацію кіназ, транскрипційних факторів та медіаторів запалення.

Як і для інших Toll-подібних рецепторів, для TLR4 характерне функціонування у двох принципово відмінних сигнальних режимах – MyD88-залежному та MyD88-незалежному. У MyD88-залежному шляху зв'язування ліганду спричинює рекрутування MyD88, активацію та фосфорилування IRAK-4, що запускає передачу сигналу через осі TRAF6–TAK1–NF-κB/MAPK. Це призводить до транскрипційної активації генів прозапальних цитокінів і посиленої секреції IL-1β, IL-6 та TNF-α, які відіграють вирішальну роль у підтриманні запального процесу, індукції нітрооксидативного стресу та формуванні програмованої клітинної смерті. У MyD88-незалежному варіанті TRAM забезпечує вибіркове зв'язування TLR4 із TRIF, що зумовлює активацію факторів IRF3, NF-κB та MAPK і стимулює продукцію інтерферонів I типу та додаткових прозапальних медіаторів [31]. Вказані шляхи демонструють тісну функціональну взаємодію та здатні підсилювати ефекти один одного, що особливо важливо у контексті розвитку I/R-ушкодження.

Переважаюча кількість досліджень TLR4 сфокусована на аналізі його ролі при інфекційних процесах,

In the case of Gram-negative bacterial infection, TLR4 recognizes LPS with the participation of the LPS-binding protein, myeloid differentiation factor 2 (MD-2), and CD14. Following the formation of the ligand–receptor complex, receptor oligomerization occurs, ensuring the spatial organization of Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domains and the recruitment of adaptor proteins [30]. This stage defines the initiation of multilevel signaling cascades, including the activation of kinases, transcription factors, and inflammatory mediators.

As with other Toll-like receptors, TLR4 operates in two fundamentally distinct signaling modes – MyD88-dependent and MyD88-independent. In the MyD88-dependent pathway, ligand binding induces the recruitment of MyD88, activation and phosphorylation of interleukin-1 receptor-associated kinase 4 (IRAK-4), which initiates signal transduction through the TRAF6–TAK1–NF-κB/MAPK axis. This results in transcriptional activation of pro-inflammatory cytokine genes and enhanced secretion of IL-1β, IL-6, and TNF-α, which play a decisive role in sustaining the inflammatory process, inducing nitro-oxidative stress, and promoting programmed cell death.

In the MyD88-independent pathway, TRAM mediates selective binding of TLR4 to TRIF, leading to activation of IRF3, NF-κB, and MAPK, and stimulating the production of type I interferons and additional pro-inflammatory mediators [31]. These pathways exhibit close functional interplay and are capable of mutually amplifying their effects, which is particularly relevant in the context of I/R injury.

The majority of studies on TLR4 have focused on analyzing its role in infectious processes; however, accumulating evidence convincingly demonstrates the pathogenic significance of TLR4 in non-infectious conditions, particularly in organ injury resulting from I/R. Since TLR4 are expressed in multiple tissues and organs, including the heart, kidneys, and liver, their activation may contribute to the development of an acute inflammatory

однак накопичені дані переконливо свідчать про патогенетичну значущість TLR4 у неінфекційних станах, зокрема при ураженні органів унаслідок I/P. Оскільки TLR4 експресується у багатьох тканинах та органах, включаючи серце, нирки та печінку, його активація може сприяти формуванню гострого запального фенотипу та індукції вторинних ушкоджень. Встановлено, що активація TLR4 сприяє посиленню I/P-індукованого ушкодження нирок, тоді як дефіцит TLR4 чинить виражений протективний вплив. Послідовні експериментальні спостереження підтверджують, що TLR4 виступає ключовим модулювальним фактором при I/P-ушкодженні нирок: його надмірна активація асоціюється з тяжчим перебігом, тоді як генетичний або фармакологічний блокатор TLR4 значно зменшує виразність ушкоджень. Показано, що експресія TLR4 підвищується при серцевій недостатності та ішемічному ушкодженні міокарда, що свідчить про активацію системи вродженого імунітету за умов гіпоксичного стресу [32]. Подальші дослідження підтвердили участь осі TLR4–MyD88 у формуванні I/P-ушкодження серця: пригнічення TLR4 або MyD88 призводило до зниження інтенсивності ушкодження міокарда, зменшення площі інфарктів та покращення функціональних показників серця після епізоду ішемії. Аналогічні результати отримані при дослідженні I/P-ушкодження нирок: миші з генетичною делецією TLR4 (–/–) демонстрували зменшення вираженості запальних реакцій, покращення функції нирок, зниження продукції хемокінів та зменшену інфільтрацію клітин [33].

Блокування компонентів сигнальних шляхів, що залежать від TLR4, включаючи MyD88 або TRIF, також суттєво покращувало перебіг хронічного ушкодження алотрансплантата та зменшувало ступінь фіброзу після трансплантації нирки, що вказує на універсальність патогенетичних механізмів, пов'язаних із TLR4. Дефіцит TLR4 зменшував ушкодження печінки при I/P за рахунок пригнічення TNF- α , що додатково підкреслює критичну роль запальних цитокінів у механізмах реперфузійного стресу. Показано також, що відсутність TLR4 пом'якшує ішемічне ушкодження головного мозку та зменшує розмір інфаркту через активацію PI3K/Akt-залежних механізмів нейропротекції [30].

Особливо показовим є дослідження, яке продемонструвало, що дефіцит TLR4 послаблює ушкодження легень після кишкової I/P шляхом пригнічення загибелі клітин та зменшення продукції прозапальних цитокінів [34]. У цих умовах сигнальні шляхи TLR4–NF- κ B/p38 MAPK виступають ключовими регуляторами гострого ушкодження легень, що забезпечує механістичне пояснення мультиорганного залучення при тяжкій I/P. Попри накопичений масив доказів того, що інгібування TLR4 може покращувати клінічний прогноз у пацієнтів із трансплантатами та зменшувати тяжкість I/P-ушкоджень, механізми сигналізації TLR4 залишаються предметом активних досліджень. Актуальними залишаються питання ролі ендогенних лігандів небезпеки, варіабельності експресії рецептора, впливу супутніх патологій, а також потенційної участі TLR4 у ремоделюванні тканин після I/P-ушкодження [30].

Загалом сукупність досліджень свідчить, що TLR4 відіграє ключову роль у регуляції I/P-індукованих процесів ушкодження, активуючи множинні

phenotype and the induction of secondary damage. It has been established that TLR4 activation exacerbates I/R-induced kidney injury, whereas TLR4 deficiency exerts a pronounced protective effect. Sequential experimental observations confirm that TLR4 acts as a key modulatory factor in I/R-induced renal injury: its excessive activation is associated with more severe outcomes, while genetic or pharmacological blockade of TLR4 significantly reduces the extent of damage. Furthermore, TLR4 expression has been shown to increase in heart failure and ischemic myocardial injury, indicating activation of the innate immune system under hypoxic stress conditions [32]. Subsequent studies confirmed the involvement of the TLR4–MyD88 pathway in the development of cardiac I/R injury: inhibition of TLR4 or MyD88 reduced myocardial damage, decreased infarct size, and improved cardiac functional parameters following ischemic episodes. Similar results were obtained in studies of renal I/R injury: mice with genetic deletion of TLR4 (–/–) exhibited attenuated inflammatory responses, improved renal function, reduced chemokine production, and diminished cellular infiltration [33].

Making of downstream signaling components of TLR4 incapable, including MyD88 or TRIF, also markedly improved the course of chronic allograft injury and reduced the degree of fibrosis following kidney transplantation, indicating the universality of pathogenic mechanisms associated with TLR4. TLR4 deficiency attenuated liver injury during I/R by suppressing TNF- α , further underscoring the critical role of inflammatory cytokines in reperfusion stress mechanisms. It has also been demonstrated that the absence of TLR4 mitigates ischemic brain injury and reduces infarct size through the activation of PI3K/Akt-dependent neuroprotective mechanisms [30].

A particularly illustrative study demonstrated that TLR4 deficiency attenuates lung injury following intestinal I/R by suppressing cell death and reducing the production of pro-inflammatory cytokines [34]. Under these conditions, the TLR4–NF- κ B/p38 MAPK signaling pathways act as key regulators of acute lung injury, providing a mechanistic explanation for multi-organ involvement in severe I/R. Despite the growing body of evidence indicating that TLR4 inhibition may improve clinical outcomes in transplant patients and reduce the severity of I/R-induced damage, the signaling mechanisms of TLR4 remain the subject of active investigation. Outstanding questions include the role of endogenous danger ligands, variability in receptor expression, the impact of comorbidities, and the potential involvement of TLR4 in tissue remodeling following I/R injury [30].

Overall, the body of research indicates that TLR4 plays a pivotal role in regulating I/R-induced injury processes by activating multiple signaling cascades that determine the development of an inflammatory phenotype, cellular dysfunction, and structural tissue alterations. Nevertheless, further studies are required to fully elucidate the fine mechanisms of TLR4 regulation, the interactions among signaling pathways, and the identification of therapeutic targets capable of selectively modulating the pathological activation of this receptor.

сигнальні каскади, що визначають розвиток запального фенотипу, клітинну дисфункцію та структурні зміни тканин. Однак подальші дослідження необхідні для повного з'ясування тонких механізмів регуляції TLR4, взаємодії між сигнальними каскадами та визначення терапевтичних мішеней, здатних селективно модулювати патологічну активацію цього рецептора.

2. ІНІЦІАЦІЯ ЗАПАЛЬНОГО КОМПЛЕКСУ ІНФЛАМАСОМИ ТА РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 БЕТА У НЕКРОЗ-АСОЦІЙОВАНОМУ ЗАПАЛЕННІ

Після гострого інфаркту міокарда в зоні ішемічного некрозу відбувається масивне та швидке вивільнення DAMP, які виступають первинними тригерами ініціації вродженої імунної відповіді. Відомо, що DAMP взаємодіють із широким спектром рецепторів розпізнавання патернів, включаючи Toll-подібні рецептори, активація яких запускає каскадні сигнальні шляхи, що сприяють залученню клітин вродженого імунітету й посиленню локального запалення [34, 35, 36]. Такий механізм є фундаментальним для забезпечення швидкої реакції на некротичне пошкодження, проте водночас він закладає основу для потенційної надмірної запальної відповіді, здатної поглиблювати первинну ішемічну травму (рис. 2; позначка «1»).

2. INITIATION OF THE INFLAMMASOME COMPLEX AND THE ROLE OF INTERLEUKIN-1 BETA IN NECROSIS-ASSOCIATED INFLAMMATION

Following acute myocardial infarction, massive and rapid release of DAMPs occurs within the zone of ischemic necrosis, serving as primary triggers for the initiation of the innate immune response. It is well established that DAMPs interact with a broad spectrum of pattern recognition receptors, including TLRs, which activation initiates cascade signaling pathways that promote the recruitment of innate immune cells and the amplification of local inflammation [34, 35, 36]. This mechanism is fundamental for ensuring a rapid reaction to necrotic injury; however, at the same time, it lays the foundation for a potentially excessive inflammatory response capable of aggravating the primary ischemic damage (Fig. 2; marker «1»).

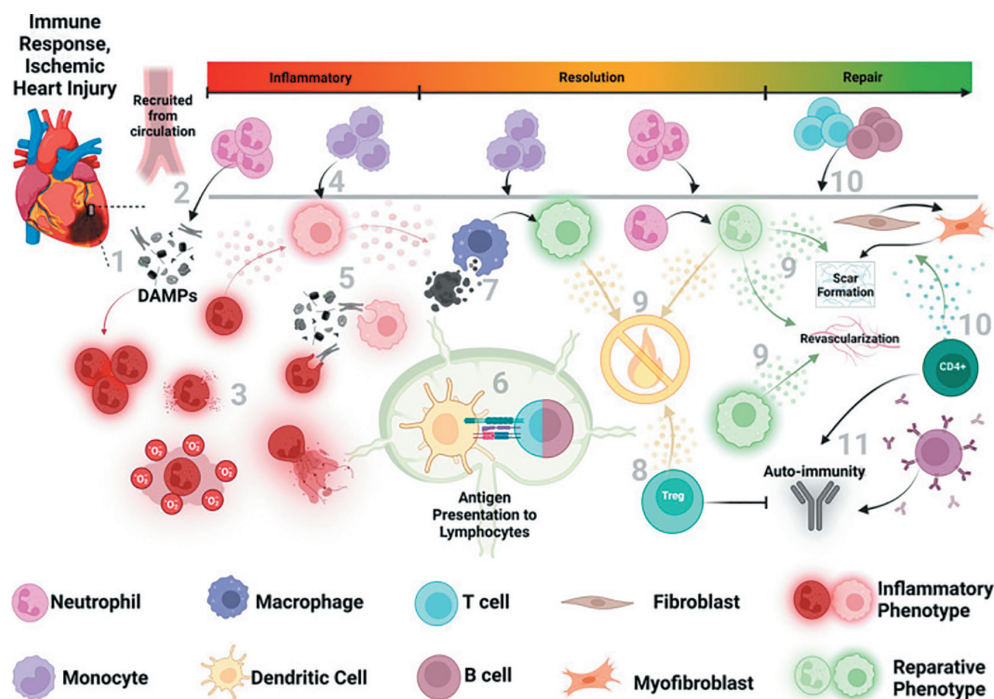


Рис. 2. Схема імунної відповіді на ішемічне ураження серця [36]
 Fig. 2. Schematic representation of the immune response to ischemic cardiac injury [36]

На ранній фазі імунної відповіді нейтрофіли рекрутуються з кровообігу внаслідок хемоатрактантних сигналів, що формуються у зоні пошкодження. Потрапляючи в інфартований міокард, нейтрофіли зазнають фенотипової поляризації у бік вираженого запального профілю, що є характерною ознакою гострої фази запалення [37]. Встановлено, що їх накопичення у перші години після події відіграє вирішальну роль у формуванні мікросередовища некрозу та визначає інтенсивність подальшого притоку клітин імунної системи. При цьому перебіг подій є строго часово регульованим, а відхилення від фізіологічної

In the early phase of the immune response, neutrophils are recruited from the circulation as a result of chemoattractant signals generated within the zone of injury. Upon infiltrating the infarcted myocardium, neutrophils undergo phenotypic polarization toward a pronounced pro-inflammatory profile, which is a hallmark of the acute phase of inflammation [37]. Their accumulation within the first hours after the event plays a decisive role in shaping the necrotic microenvironment and determines the intensity of subsequent immune cell influx. This sequence of events is strictly time-regulated, and deviations from the physiological dynamics

динаміки можуть призводити до посилення вторинного ушкодження тканини (рис. 2; позначка «2»).

Запальні нейтрофіли здійснюють низку ефektorних реакцій, включно з вивільненням активних форм кисню (ROS) та утворенням позаклітинних пасток нейтрофілів (NET), що супроводжується дегрануляцією та масивним викидом протеаз, цитокінів і хемоатрактантів. Ці процеси сприяють очищенню зони некрозу від клітинних уламків, проте надмірне або неконтрольоване утворення ROS та NET здатне стимулювати додаткове пошкодження міоцитів, що залишилися життєздатними, посилюючи оксидативний стрес і збільшуючи обсяг вторинної реперфузійної травми [37]. Характер взаємодії нейтрофілів з матриксом та ендотелієм суттєво впливає на швидкість прогресування запальної реакції та на подальший перебіг репаративних процесів (рис. 2; позначка «3»).

Моноцити, які рекрутуються у пошкоджену ділянку у відповідь на хемоатрактантні сигнали, диференціюються на запальні макрофаги, що виконують ключову роль у подальшому очищенні некротичної тканини та модулюванні імунної відповіді. Макрофаги цього фенотипу продукують широкий спектр прозапальних цитокінів та хемокинів, які посилюють рекрутмент додаткових популяцій лейкоцитів і стабілізують запальну фазу [38]. Вони активно фагоцитують залишки некротичних тканин і взаємодіють із нейтрофілами, формуючи складну мережу клітинних сигналів, що визначає інтенсивність і тривалість запальної реакції. Недостатня або надмірно тривала активність запальних макрофагів асоціюється з ризиком прогресуючого ушкодження міокарда та порушенням організації подальшої фази репарації (рис. 2; позначки «4 та 5»).

Дендритні клітини, після фагоцитування некротичних структур та DAMP, мігрують до медіастинальних лімфатичних вузлів, де здійснюють презентацію антигенів Т-лімфоцитам і тим самим формують місток між вродженим та адаптивним імунітетом [38, 39]. Їх активація є ключовою для формування антиген-специфічної відповіді, що може сприяти як фізіологічній резольуції запалення, так і розвитку патологічних аутоімунних реакцій залежно від балансу прозапальних і протизапальних сигналів (рис. 2; позначка «6»).

Перехід від гострої запальної фази до резорбції характеризується активацією механізму ефероцитозу, за якого макрофаги поглинають нейтрофіли, що гинуть. Цей процес є визначальним, оскільки індукує фенотипову трансформацію макрофагів у напрямку репаративного профілю та запускає механізми, що сприяють розрішення запалення [38]. Ефероцитоз супроводжується зміною профілю секретованих медіаторів, зменшенням рівня прозапальних цитокінів і підвищенням концентрації протизапальних та регуляторних факторів, що створює умови для ініціації відновних процесів (рис. 2; позначка «7»).

Регуляторні Т-лімфоцити (Treg) відіграють важливу роль у гальмуванні надмірної імунної активності шляхом вивільнення протизапальних медіаторів і пригнічення прозапальних сигнальних шляхів [40]. Їх активність сприяє переходу імунної відповіді у фазу резольуції, попереджує хронізацію запалення та формує сприятливі умови для подальшої структурної перебудови міокарда (рис. 2; позначка «8»).

На етапі репарації нейтрофіли та макрофаги набувають репаративного фенотипу, що характеризується

may lead to exacerbation of secondary tissue injury (see Fig. 2; marker «2»).

Inflammatory neutrophils execute a series of effector reactions, including the release of ROS and the formation of NETs, accompanied by degranulation and massive discharge of proteases, cytokines, and chemoattractants. These processes contribute to the clearance of necrotic debris within the infarct zone; however, excessive or uncontrolled generation of ROS and NETs can induce additional injury to viable cardiomyocytes, thereby exacerbating oxidative stress and increasing the extent of secondary reperfusion damage [37]. The nature of neutrophil interactions with the extracellular matrix and endothelium critically influences the rate of inflammatory progression and the subsequent course of reparative processes (see Fig. 2; marker «3»).

Monocytes recruited to the site of injury in response to chemoattractant signals differentiate into inflammatory macrophages, which play a pivotal role in subsequent clearance of necrotic tissue and modulation of the immune response. Macrophages of this phenotype produce a broad spectrum of pro-inflammatory cytokines and chemokines that enhance the recruitment of additional leukocyte populations and stabilize the inflammatory phase [38]. They actively phagocytose necrotic tissue remnants and interact with neutrophils, forming a complex network of cellular signals that determines the intensity and duration of the inflammatory reaction. Insufficient or excessively prolonged activity of inflammatory macrophages is associated with the risk of progressive myocardial injury and disruption of the organization of the subsequent reparative phase (see Fig. 2; markers «4 and 5»).

Dendritic cells, after phagocytosing necrotic structures and DAMPs, migrate to mediastinal lymph nodes, where they present antigens to T lymphocytes, thereby establishing a bridge between innate and adaptive immunity [38, 39]. Their activation is pivotal for the development of antigen-specific responses, which may contribute either to the physiological resolution of inflammation or to the emergence of pathological autoimmune reactions, depending on the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory signals (see Fig. 2; marker «6»).

The transition from the acute inflammatory phase to resolution is characterized by the activation of efferocytosis, whereby macrophages engulf dying neutrophils. This process is decisive, as it induces phenotypic transformation of macrophages toward a reparative profile and initiates mechanisms that promote the resolution of inflammation [38]. Efferocytosis is accompanied by a shift in the profile of secreted mediators, with decreased levels of pro-inflammatory cytokines and increased concentrations of anti-inflammatory and regulatory factors, thereby creating conditions for the initiation of reparative processes (see Fig. 2; marker «7»).

Regulatory T lymphocytes (Tregs) play an important role in suppressing excessive immune activity by releasing anti-inflammatory mediators and inhibiting pro-inflammatory signaling pathways [40]. Their activity facilitates the transition of the immune response into the resolution phase, prevents the chronicity of inflammation, and establishes favorable conditions for subsequent structural remodeling of the myocardium (see Fig. 2; marker «8»).

секрецією протизапальних медіаторів, проангіогенних факторів і сигнальних молекул, які активують ремоделювання міжклітинного матриксу. Ці клітини виконують критичну функцію у стимуляції утворення нових судин, репарації ушкоджених структур та стабілізації формованого рубця [41]. Збалансована активність репаративних клітин є визначальною для забезпечення ефективного відновлення тканини та попередження надмірного фіброзоутворення (рис. 2; позначка «9»).

Лімфоїдні клітини, включно з різними субпопуляціями Т-лімфоцитів, інфільтрують інфарктований міокард та чинять вплив на активацію фібробластів, регуляцію утворення рубця та темпи ремоделювання [42]. Хоча їх роль у процесах загоєння є потенційно корисною, надмірна або дисрегульована активність може сприяти формуванню ригідного або об'ємного фіброзного рубця, що погіршує механічні властивості міокарда (рис. 2; позначка «10»).

Презентація аутоантігенів лімфоцитам у хронічну фазу відновлення здатна запускати аутоімунну відповідь, що затримує процеси репарації й потенційно сприяє прогресуванню серцевої недостатності. Дисрегуляція цього етапу може призводити до формування дефектного рубця, збільшення ризику постінфарктного ремоделювання та погіршення насосної функції серця (рис. 2; позначка «11»).

Послідовність зазначених імунних подій суттєво прискорюється та посилюється при інфаркті міокарда з реперфузією порівняно з інфарктом міокарда без реперфузії, що зумовлено різким відновленням кровотоку та індукцією додаткового оксидативного та запального ушкодження [34, 36]. Порушення регуляції будь-якої фази імунної відповіді здатне призводити до неадекватного формування рубця й подальшої дисфункції серця, що має важливі клінічні наслідки та потребує подальшого вивчення з позицій пошуку терапевтичних мішеней.

3. ВРОДЖЕНИЙ ІМУНІТЕТ: УЧАСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ, МОНОЦИТІВ, МАКРОФАГІВ РІЗНОЇ ПОЛЯРИЗАЦІЇ ТА СИСТЕМИ КОМПЛЕМЕНТУ

Вроджена імунна відповідь є визначальним модулем ушкодження та відновлення міокарда після І/Р. Її архітектуру формують швидка активація нейтрофілів, рекрутування моноцитів і диференціювання макрофагів у спектр запальних і репаративних фенотипів, а також каскад комплементу, що ініціює опсонізацію, лізис і стерильне запалення. Нижче узагальнено ключові механізми, часову динаміку та клінічну релевантність цих ланок, з акцентом на причинно-наслідкові зв'язки, потенційні точки терапевтичного втручання та обмеження [34, 43, 44].

У гомеостазі нейтрофіли є короткоживучими гранулоцитами з циркадичною міграцією між кістковим мозком і кровотоком, що контролюється рецепторами CXCR2/CXCR4. Після І/Р сигнали ушкодження (DAMP) і градієнти хемоатрактантів зумовлюють їх блискавичну мобілізацію до зони ризику. Перехід зі стану спокою до «готовності» (праймінг) характеризується зрізанням CD62L, підвищенням експресії інтегринів (CD11b/CD18), мобілізацією секреторних гранул і транслокацією комплексу NOX2 до плазматичної мембрани. Це готує клітину до швидкої продукції активних форм кисню (ROS), деградації, NETозу, фагоцитозу та інтенсивного хемотаксису. Транскрипційна пластичність нейтрофілів (активація NF- κ B, C/EBP, HIF-1 α , MYC) спростовує давнє уявлення про їх

During the reparative phase, neutrophils and macrophages acquire a reparative phenotype characterized by the secretion of anti-inflammatory mediators, pro-angiogenic factors, and signaling molecules that activate extracellular matrix remodeling. These cells perform a critical function in stimulating neovascularization, repairing damaged structures, and stabilizing the newly formed scar [41]. Balanced activity of reparative cells is essential to ensure effective tissue recovery and to prevent excessive fibrosis (see Fig. 2; marker «9»).

Lymphoid cells, including various subpopulations of T lymphocytes, infiltrate the infarcted myocardium and influence fibroblast activation, regulation of scar formation, and the pace of remodeling [42]. While their role in healing processes is potentially beneficial, excessive or dysregulated activity may contribute to the formation of a rigid or voluminous fibrotic scar, thereby impairing the mechanical properties of the myocardium (see Fig. 2; marker «10»).

Presentation of autoantigens to lymphocytes during the chronic phase of recovery can initiate an autoimmune response, thereby delaying reparative processes and potentially contributing to the progression of heart failure. Dysregulation of this stage may lead to defective scar formation, increased risk of post-infarction remodeling, and impaired cardiac pump function (see Fig. 2; marker «11»).

The sequence of these immune events is significantly accelerated and amplified in reperfused myocardial infarction compared to non-reperfused infarction, due to the abrupt restoration of blood flow and induction of additional oxidative and inflammatory injury [34, 36]. Dysregulation of any phase of the immune response may result in inadequate scar formation and subsequent cardiac dysfunction, which carries important clinical implications and requires further investigation in the search for therapeutic targets.

3. INNATE IMMUNITY: THE ROLE OF NEUTROPHILS, MONOCYTES, MACROPHAGES OF DIFFERENT POLARIZATION STATES, AND THE COMPLEMENT SYSTEM

Innate immune response represents a decisive module of myocardial injury and repair following I/R. Its architecture is shaped by the rapid activation of neutrophils, recruitment of monocytes, differentiation of macrophages into a spectrum of inflammatory and reparative phenotypes, as well as the complement cascade, which initiates opsonization, lysis, and sterile inflammation. Below, the key mechanisms, temporal dynamics, and clinical relevance of these components are summarized, with emphasis on causal relationships, potential therapeutic intervention points, and limitations [34, 43, 44].

In homeostasis, neutrophils are short-lived granulocytes exhibiting circadian migration between the bone marrow and circulation, regulated by CXCR2/CXCR4 receptors. Following I/R, DAMPs and chemoattractant gradients drive their rapid mobilization to the area at risk. The transition from a resting state to a «primed» state is characterized by shedding of CD62L, increased expression of integrins (CD11b/CD18), mobilization of secretory granules, and translocation of the NOX2 complex to the plasma membrane. This prepares the cell for rapid production of ROS, degranulation, NETosis, phagocytosis, and intense chemotaxis. The transcriptional plasticity of neutrophils (activation of NF- κ B, C/EBP, HIF-1 α , MYC) challenges the long-standing view of their «terminal inactivity» and

«термінальну неактивність» і частково пояснює часову гетерогенність відповіді [45].

У місці пошкодження «N1-подібні» нейтрофіли розгортають ефektorні програми: генерацію ROS через NOX2/MPO, вивільнення гранул і формування позаклітинних пасток (NET). PAD4-опосередковане цитрулінування гістонів сприяє деконденсації хроматину та виходу NET, що, з одного боку, локалізує агенти небезпеки, а з іншого – може обтяжувати мікросудинну дисфункцію та феномен «no-reflow». Надлишкова дегрануляція і NETоз у прикордонній зоні підсилюють некроз/апоптоз кардіоміоцитів, розширюючи інфаркт. Водночас нейтрофіли необхідні для очищення некротичного детриту та ініціації розрешення запалення: їх контрольована загибель і ефероцитоз макрофагами знижують вогнищеве запалення та сприяють переходу тканини до репаративної фази [46].

Гетерогенність нейтрофілів виявляється також у часовому «зсуві» до репаративного фенотипу («N2»): у пізні строки вони під впливом спеціалізованих медіаторів резолюції (SPM) та протизапальних цитокінів збільшують експресію маркерів резолюції (наприклад, Arg1), виділяють ліпоксин A4/резолвін D1, секретують MMP9 і компоненти матриксу, підтримуючи ангіогенез та формування стабільного рубця. Здатність до «депраймінгу» ex vivo свідчить про потенційну терапевтичну керованість цієї ланки, однак клінічна трансляція підходів, що селективно зменшують шкідливі та зберігають корисні функції нейтрофілів, потребує точнішої стратифікації пацієнтів і часу втручання [46].

Метаболічно нейтрофіли переважно спираються на гліколіз для виживання та NETозу в гіпоксії, але для ефективного хемотаксису можуть залучати мітохондріальне дихання (OXPHOS). Чи відтворюються інфекційні метаболічні патерни в умовах стерильного запалення I/P, залишається сферою активних досліджень [47].

Серце містить резидентні макрофаги ембріонального походження (CCR2⁻), які підтримуються самооновленням і виконують гомеостатичні функції: модулюють ангіо- та лімфангіогенез, електропровідність кардіоміоцитів, фагоцитують дисфункціональні органели та обмежують надмірне залучення моноцитів. Після інфаркту частина цієї популяції гине, але клітини, що вижили, проліферують і чинять кардіопротекторну дію, зокрема шляхом негативної регуляції моноцитарної інфільтрації [47].

Паралельно з кісткового мозку та селезінки в кров виходять прозапальні моноцити (часто CCR2⁺), що швидко рекрутуються в ішемізовану тканину. На ранній запальній фазі (≈1–4 доби) вони диференціюються у запальні макрофаги, активують NF-κB/STAT1/HIF-1α, інтенсивно продукують цитокіни/хемокіни, підсилюють рекрутування лейкоцитів і здійснюють фагоцитоз детриту, знижуючи ризик розриву стінки. У цей період макрофаги демонструють метаболічний зсув до гліколізу: HIF-1α підвищує експресію Glut1 і гліколітичних ферментів, активує пентозофосфатний шлях для генерації NADPH і ROS; порушення OXPHOS сприяє накопиченню сукцинату, який додатково стабілізує HIF-1α й утримує запальний стан [48].

Початок розв'язання зумовлюють ефероцитоз мертвих нейтрофілів/кардіоміоцитів і сигнали мікрооточення (IL-4, IL-10, TGFβ, SPM). Відбувається поляризаційний перехід до репаративного фенотипу: зростає експресія CD206, Arg1, секреція IGF-1, VEGF, факторів ремоделювання матриксу; активується

partially explains the temporal heterogeneity of their response [45].

At the site of injury, «N1-like» neutrophils deploy effector programs, including ROS generation via NOX2/MPO, granule release, and the formation of neutrophil extracellular traps (NETs). PAD4-mediated histone citrullination promotes chromatin decondensation and NET release, which on the one hand localizes danger-associated agents, but on the other may aggravate microvascular dysfunction and the «no-reflow» phenomenon. Excessive degranulation and NETosis in the border zone enhance necrosis/apoptosis of cardiomyocytes, thereby expanding the infarct. At the same time, neutrophils are essential for clearance of necrotic debris and initiation of inflammation resolution: their controlled death and efferocytosis by macrophages reduce focal inflammation and facilitate the transition of tissue into the reparative phase [46].

Neutrophil heterogeneity is further manifested in the temporal «shift» toward a reparative phenotype («N2»): at later stages, under the influence of specialized pro-resolving mediators (SPMs) and anti-inflammatory cytokines, they increase the expression of resolution markers (e.g., Arg1), release lipoxin A4/resolvin D1, secrete MMP9 and matrix components, thereby supporting angiogenesis and stable scar formation. The ability to undergo «de-priming» ex vivo indicates potential therapeutic tractability of this axis; however, clinical translation of approaches that selectively attenuate harmful neutrophil functions while preserving beneficial ones requires more precise patient stratification and timing of intervention [46].

Metabolically, neutrophils predominantly rely on glycolysis for survival and NETosis under hypoxic conditions, but effective chemotaxis may involve mitochondrial respiration (OXPHOS). Whether infectious metabolic patterns are recapitulated in sterile I/P-induced inflammation remains an area of active investigation [47].

The heart contains resident macrophages of embryonic origin (CCR2⁻), maintained through self-renewal and performing homeostatic functions: modulating angio- and lymphangiogenesis, regulating cardiomyocyte electrical conduction, phagocytosing dysfunctional organelles, and limiting excessive monocyte recruitment. After myocardial infarction, part of this population undergoes cell death, but surviving cells proliferate and exert cardioprotective effects, including negative regulation of monocyte infiltration [47].

In parallel, pro-inflammatory monocytes (often CCR2⁺) are released into the circulation from the bone marrow and spleen and rapidly recruited to ischemic tissue. During the early inflammatory phase (≈1–4 days), they differentiate into inflammatory macrophages, activate NF-κB/STAT1/HIF-1α, intensively produce cytokines/chemokines, enhance leukocyte recruitment, and phagocytose necrotic debris, thereby reducing the risk of wall rupture. At this stage, macrophages exhibit a metabolic shift toward glycolysis: HIF-1α increases the expression of Glut1 and glycolytic enzymes, activates the pentose phosphate pathway to generate NADPH and ROS; impaired OXPHOS promotes succinate accumulation, which further stabilizes HIF-1α and sustains the inflammatory state [48].

The initiation of resolution is driven by efferocytosis of dead neutrophils/cardiomyocytes and microenvironmental signals (IL-4, IL-10, TGFβ, SPM).

OXPHOS, посилюється β -окиснення жирних кислот і зростає пул NAD⁺. Ітаконат, утворений у цитратному циклі, гальмує зворотний електронний потік і надлишковий ROS, пригнічує інфламасому та послаблює запалення; збагачення NAD⁺ додатково обмежує HIF-1 α -опосередковані програми. Через MerTK-залежний ефероцитоз макрофаги підсилюють власну фагоцитарну спроможність і вироблення IL-10, стабілізуючи перехід до загоєння. Пізніше моноцит-деривовані клітини знижують Ly6C і домінують у формуванні зрілого рубця та реваскуляризації [49].

Клінічна імплікація цієї осі двояка. З одного боку, надмірний або затяжний ранній рекрут моноцитів/макрофагів поглиблює uszkodження, підсилюючи некроз і ремоделювання. З іншого – їх своєчасна репаративна переорієнтація є необхідною для очищення, відновлення мікроциркуляції, організації рубця і відновлення функції. Тому терапевтичні стратегії повинні бути часо- та фенотип-специфічними: блокування надлишкової CCR2-сигналізації на старті або, навпаки, підтримка MerTK-опосередкованого ефероцитозу й метаболічного зсуву до OXPHOS у фазі розрішення [49].

Дендритні клітини (ДК) серця представлені плазмацитоїдними (пДК) і звичайними (зДК) підтипами (рис. 3). Після I/R вони розширюються й активуються: пДК рано продукують інтерферони I типу, підсилюючи стерильне запалення, тоді як зДК можуть сприяти залученню Treg і процесам розрішення. Ключова функція ДК – презентація антигену: фрагменти міокардіальних білків, звільнені внаслідок некрозу, презентуються в дренаючих лімфовузлах і можуть запускати аутоімунні контури за участю CD4⁺/CD8⁺ Т-клітин і В-клітин. Такі реакції підтримують субклінічне запалення, сприяють розширенню інфаркту і затримують відновлення. Метаболічно активація ДК супроводжується зсувом до гліколізу (особливо у зДК), що корелює з підсиленням цитокинової секреції і презентації антигену; пДК більшою мірою зберігають OXPHOS, що може визначати відмінності їхньої ролі в гострій і підгострій фазах [50, 51, 52].

A polarization shift toward a reparative phenotype occurs: increased expression of CD206 and Arg1, secretion of IGF-1, VEGF, and matrix remodeling factors; activation of OXPHOS, enhanced β -oxidation of fatty acids, and expansion of the NAD⁺ pool. Itaconate, generated in the citric acid cycle, inhibits reverse electron transport and excessive ROS, suppresses inflammasome activity, and attenuates inflammation; NAD⁺ enrichment further limits HIF-1 α -mediated programs. Through MerTK-dependent efferocytosis, macrophages augment their phagocytic capacity and IL-10 production, stabilizing the transition to healing. Later, monocyte-derived cells downregulate Ly6C and dominate in mature scar formation and revascularization [49].

The clinical implication of this axis is twofold. On the one hand, excessive or prolonged early recruitment of monocytes/macrophages exacerbates injury by amplifying necrosis and remodeling. On the other hand, their timely reparative reprogramming is essential for clearance, restoration of microcirculation, scar organization, and functional recovery. Therefore, therapeutic strategies must be time- and phenotype-specific: blocking excessive CCR2 signaling at the onset, or conversely, supporting MerTK-mediated efferocytosis and metabolic shift toward OXPHOS during the resolution phase [49].

Cardiac dendritic cells (DCs) are represented by plasmacytoid (pDCs) and conventional (cDCs) subtypes (Fig. 3). Following I/R, they expand and become activated: pDCs produce type I interferons early, amplifying sterile inflammation, whereas cDCs may facilitate Treg recruitment and resolution processes. The key function of DCs is antigen presentation: fragments of myocardial proteins released during necrosis are presented in draining lymph nodes and may initiate autoimmune circuits involving CD4⁺/CD8⁺ T cells and B cells. Such reactions sustain subclinical inflammation, promote infarct expansion, and delay recovery. Metabolically, DC activation is accompanied by a shift toward glycolysis (particularly in cDCs), which correlates with enhanced cytokine secretion and antigen presentation; pDCs retain OXPHOS to a greater extent,

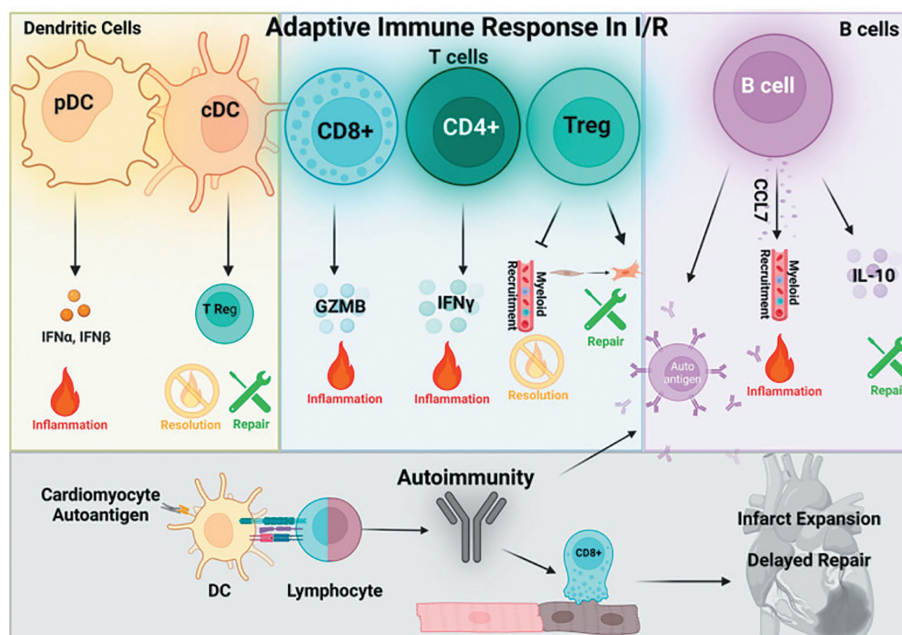


Рис. 3. Адаптивна імунна відповідь при ішемії/реперфузії міокарда [36]

Fig. 3. Adaptive Immune Response in Myocardial Ischemia/Reperfusion [36]

Плазматоїдні дендритні клітини під час I/P посилюють прозапальну відповідь через секрецію $IFN\alpha/IFN\beta$, тоді як звичайні дендритні клітини підтримують рекрутування та активацію Treg, сприяючи фазі розрешення та репарації. Серед Т-клітин $CD8^+$ вивільняють гранзим В та посилюють апоптоз і запалення, $CD4^+$ продукують $IFN\gamma$ і підтримують запальний каскад, тоді як Treg обмежують рекрутування мієлоїдних клітин і стимулюють тканинну репарацію. В-клітини регулюють перебіг I/P двонаправлено: секреція CCL7 посилює мієлоїдний рекрут і запалення, тоді як продукція IL-10 сприяє розрешенню та репарації. В умовах масивної загибелі кардіоміоцитів дендритні клітини презентують кардіоміоцитарні аутоантигени Т- і В-лімфоцитам, що може запускати аутоімунну відповідь з утворенням аутоантитіл. Активовані $CD8^+$ Т-клітини можуть націлюватися на життєздатні кардіоміоцити, поглиблюючи розширення інфаркту й затримуючи відновлення (див. рис. 3) [36].

Комплемент активується класичним, лектиновим або альтернативним шляхом у відповідь на некротичні структури, модифіковані ліпіди та імунні комплекси, що з'являються після I/P. C3-конвертазна активація приводить до утворення C3a/C5a – потужних анафілотоксинів, які підсилюють хемотаксис нейтрофілів і моноцитів, збільшують судинну проникність і потенціюють дегрануляцію. Опсонізація C3b сприяє кліренсу детриту фагоцитами, тоді як мембраноатакувальний комплекс (C5b-9) у надлишку здатен ушкоджувати життєздатні кардіоміоцити й ендотелій, поглиблюючи «no-reflow» і дисфункцію мікросудин. Таким чином, комплемент має амбівалентну роль: необхідний для ефективного прибирання та ініціації відповіді, але за відсутності контролю – посилює стерильне запалення та вторинне ушкодження. Перспективними виглядають часообмежені інтервенції на рівні C5/C5aR або регуляторів C3-конвертази, спрямовані на зниження ранньої шкоди без гальмування ефероцитозу та репарації [53].

Патерн вродженої відповіді після I/P має чітку часову стратифікацію. Рання фаза визначається швидкою інфільтрацією нейтрофілів і $CCR2^+$ моноцитів під дію DAMP, анафілотоксинів і цитокінів; домінують гліколітичні метаболіти, висока продукція ROS, NETоз, інфламасомна активність і комплемент-залежне посилення запалення. Перехід до розрешення потребує контрольованого ефероцитозу, SPM-сигналізації (через FPR2), метаболічного перемикання макрофагів до OXPHOS, зростання ітаконату та NAD^+ , а також зниження активності комплементу до рівня, достатнього для опсонізації без супутньої шкоди. Порушення синхронізації цих етапів – ключова детермінанта розміру інфаркту, «no-reflow», якості рубця й довгострокової систолічної функції.

З огляду на плейотропність і пластичність клітинних відповідей, найперспективніші підходи – це фенотип- і часоспецифічні стратегії: селективне обмеження шкідливих програм (надлишковий NETоз, C5a-сигналізація, неконтрольований $CCR2$ -рекрутинг) у вузькому вікні ранньої фази, паралельно з активною підтримкою механізмів розрешення (MerTK-опосередкований ефероцитоз, SPM, метаболічна репрограмізація до OXPHOS). Валідація таких підходів потребує точного визначення біомаркерів фаз відповіді, стандартизації часових «вікон» і перевірки узагальнюваності результатів на різні когорти пацієнтів

which may underlie differences in their roles during acute and subacute phases [50, 51, 52].

Plasmacytoid dendritic cells during I/R amplify the pro-inflammatory response through secretion of $IFN\alpha/IFN\beta$, whereas conventional dendritic cells support recruitment and activation of Tregs, thereby promoting resolution and repair. Among T cells, $CD8^+$ release granzyme B, enhancing apoptosis and inflammation; $CD4^+$ produce $IFN\gamma$ and sustain the inflammatory cascade; while Tregs limit myeloid cell recruitment and stimulate tissue repair. B cells exert bidirectional regulation of I/R: secretion of CCL7 augments myeloid recruitment and inflammation, whereas IL-10 production facilitates resolution and repair. In the context of massive cardiomyocyte death, dendritic cells present cardiomyocyte autoantigens to T and B lymphocytes, potentially initiating autoimmune responses with autoantibody formation. Activated $CD8^+$ T cells may target viable cardiomyocytes, aggravating infarct expansion and delaying recovery (see Fig. 3) [36].

Complement is activated via classical, lectin, or alternative pathways in response to necrotic structures, modified lipids, and immune complexes emerging after I/R. C3 convertase activation generates C3a/C5a-potent anaphylatoxins that enhance neutrophil and monocyte chemotaxis, increase vascular permeability, and potentiate degranulation. C3b opsonization facilitates debris clearance by phagocytes, whereas excessive membrane attack complex (C5b-9) formation can damage viable cardiomyocytes and endothelium, exacerbating «no-reflow» and microvascular dysfunction. Thus, complement plays an ambivalent role: essential for effective clearance and initiation of the response, but in the absence of regulation, it amplifies sterile inflammation and secondary injury. Time-restricted interventions at the level of C5/C5aR or C3 convertase regulators appear promising to reduce early damage without impairing efferocytosis and repair [53].

The innate immune response pattern after I/R exhibits clear temporal stratification. The early phase is defined by rapid infiltration of neutrophils and $CCR2^+$ monocytes driven by DAMPs, anaphylatoxins, and cytokines; glycolytic metabolites dominate, with high ROS production, NETosis, inflammasome activity, and complement-dependent amplification of inflammation. Transition to resolution requires controlled efferocytosis, SPM signaling (via FPR2), metabolic reprogramming of macrophages toward OXPHOS, increased itaconate and NAD^+ , and reduction of complement activity to levels sufficient for opsonization without collateral damage. Disruption of synchronization across these stages is a key determinant of infarct size, «no-reflow», scar quality, and long-term systolic function.

Taking into account the pleiotropy and plasticity of cellular responses, the most promising approaches are phenotype- and time-specific strategies: selective restriction of harmful programs (excessive NETosis, C5a signaling, uncontrolled $CCR2$ recruitment) within the narrow window of the early phase, combined with active support of resolution mechanisms (MerTK-mediated efferocytosis, specialized pro-resolving mediators, metabolic reprogramming toward OXPHOS). Validation of such approaches requires precise identification of response-phase biomarkers, standardization of temporal «windows», and testing of generalizability across patient cohorts considering age, comorbidities, and reperfusion strategies [36, 53].

з урахуванням віку, супутньої патології та реперфузійної стратегії [36, 53].

Узагальнюючи, можна відзначити, що вроджений імунітет при інфаркті – це не просто ініціатор пошкодження, а динамічна система з вбудованими механізмами розрішення. Баланс між ранньою проти-мікробно-запальною ефекторністю та своєчасною репаративною переорієнтацією нейтрофілів і макрофагів, у тісній взаємодії з комплементом і дендритно-опосередкованим переходом до адаптивної відповіді, визначає клінічний перебіг і віддалені результати. Саме керування цим балансом – центральна мета майбутніх імуно-метаболических терапій при І/Р-ушкодженні міокарда [36].

4. АДАПТИВНИЙ ІМУНІТЕТ: РЕАКЦІЇ Т-ХЕЛПЕРІВ 1 ТА 17 ТИПІВ, РЕГУЛЯТОРНИХ Т-КЛІТИН І АВТОІМУННІ ПРОЦЕСИ

Як зазначалось, у перші години після реперфузії запускається хвиля запалення. Некротичні кардіоміоцити вивільняють внутрішньоклітинні компоненти, які розпізнаються як сигнали небезпеки. Це активує рецептори розпізнавання патернів та внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що стимулюють синтез прозапальних цитокінів. Паралельно активується каскад комплементу, який притягує нейтрофіли, моноцити та інші клітини вродженого імунітету у зону ішемічного ушкодження [42, 54]. Цей етап має важливу функцію очищення тканини, але за надмірної активації може самостійно спричиняти додаткове пошкодження.

Уже в ранні терміни, навіть у перші години після реперфузії, у міокарді виявляється інфільтрація CD4⁺ Т-клітин [3]. Їхня роль багатогранна: вони беруть участь у регуляції початкового запалення, впливають на характер поляризації макрофагів та можуть реагувати на серцеві аутоантигени. Такий механізм може бути одним із факторів, що визначає різну інтенсивність ремоделювання серця у пацієнтів після інфаркту.

Th1-клітини активуються під впливом інтерлейкіну-12 та інтерферону-гамма. У гострій фазі вони посилюють запалення, підтримують активацію макрофагів із прозапальними властивостями та збільшують секрецію цитокінів, які стимулюють клітинне ушкодження. Експериментальні дані показують, що зменшення активності Th1-механізмів знижує площу інфаркту. Проте інтерферон-гамма має складну дію: він може пригнічувати синтез колагену та запобігати надмірному фіброзу, але у певних умовах здатний стимулювати фібробласти, посилюючи ремоделювання [55].

Th2-клітини активуються у більш пізні періоди та беруть участь у зменшенні інтенсивності запальної реакції. Інтерлейкіни-4, -5 і -13 сприяють переходу макрофагів у репаративний фенотип, посилюють очищення тканини та підтримують відновні процеси. Водночас їхня надмірна активація може формувати умови для надлишкового рубцювання, що є небажаним у довгостроковій перспективі [42].

Th9-клітини синтезують інтерлейкін-9, який може мати як ушкоджувальні, так і регуляторні властивості. У деяких моделях IL-9 посилює активацію цитотоксичних механізмів та збільшує ступінь ушкодження кардіоміоцитів. Однак у інших контекстах спостерігається протекторна дія, що свідчить про високу залежність результату від мікрооточення імунної реакції [42].

Th17-клітини формують інтенсивний нейтрофільний компонент запалення. Їхні цитокіни, зокрема

In summary, innate immunity in myocardial infarction is not merely an initiator of injury but a dynamic system with built-in resolution mechanisms. The balance between early antimicrobial-inflammatory effector activity and timely reparative reorientation of neutrophils and macrophages, in close interaction with complement and dendritic cell-mediated transition to adaptive immunity, determines clinical course and long-term outcomes. Managing this balance represents the central goal of future immunometabolic therapies in I/R-induced myocardial injury [36].

4. ADAPTIVE IMMUNITY: TH1 AND TH17 RESPONSES, REGULATORY T CELLS, AND AUTOIMMUNE PROCESSES

As noted, within the first hours after reperfusion, an inflammatory wave is initiated. Necrotic cardiomyocytes release intracellular components that are recognized as danger signals. This activates pattern recognition receptors and intracellular signaling pathways, stimulating the synthesis of pro-inflammatory cytokines. In parallel, the complement cascade is activated, attracting neutrophils, monocytes, and other innate immune cells to the ischemic zone [42, 54]. This stage plays an important role in tissue clearance, but excessive activation may itself cause additional injury.

Already at early time points, even within the first hours after reperfusion, infiltration of CD4⁺ T cells is detected in the myocardium [3]. Their role is multifaceted: they participate in the regulation of initial inflammation, influence macrophage polarization, and may respond to cardiac autoantigens. Such mechanisms may contribute to differences in the intensity of cardiac remodeling among patients after myocardial infarction.

Th1 cells are activated under the influence of interleukin-12 and interferon- γ . In the acute phase, they amplify inflammation, sustain activation of pro-inflammatory macrophages, and increase cytokine secretion that promotes cellular injury. Experimental data show that attenuation of Th1 mechanisms reduces infarct size. However, interferon- γ exerts complex effects: it can suppress collagen synthesis and prevent excessive fibrosis, yet under certain conditions may stimulate fibroblasts, thereby enhancing remodeling [55].

Th2 cells are activated at later stages and contribute to dampening the inflammatory response. Interleukins-4, -5, and -13 promote macrophage transition to a reparative phenotype, enhance tissue clearance, and support regenerative processes. Nevertheless, excessive Th2 activation may predispose to excessive scar formation, which is undesirable in the long term [42].

Th9 cells synthesize interleukin-9, which may exert both injurious and regulatory effects. In some models, IL-9 enhances cytotoxic mechanisms and increases cardiomyocyte damage, whereas in other contexts it demonstrates protective actions, highlighting the strong dependence of outcomes on the immune microenvironment [42].

Th17 cells drive a pronounced neutrophilic component of inflammation. Their cytokines, including interleukin-17 and interleukin-21, stimulate chemokine and protease production, leading to extracellular matrix degradation. Blockade of these cytokines in experimental

інтерлейкін-17 та інтерлейкін-21, стимулюють утворення хемокінів і протеаз, які руйнують міжклітинний матрикс. Блокада цих цитокінів в експериментальних моделях зменшує апоптоз і покращує геометричну структуру лівого шлуночка. Однак у деяких клінічних спостереженнях низький рівень IL-17 асоціюється із гіршим прогнозом, що підкреслює складність та контекстність цього механізму [42].

Th22-клітини продукують інтерлейкін-22, який діє переважно на клітини-мішені через сигнальний шлях STAT3. У експериментальних умовах введення IL-22 зменшує розмір ушкодження та покращує функцію серця. Частина цього ефекту реалізується через підвищення рівня фактора росту FGF21, що має важливе значення для метаболічної адаптації та зменшення апоптозу [56, 57].

Регуляторні Т-клітини (Treg) є ключовими обмежувачами надмірного запалення. Вони продукують інтерлейкін-10 та трансформувальний фактор росту, пригнічують активацію ефektorних Т-клітин і сприяють формуванню організованого рубця. Підсилення регуляторних механізмів зменшує ступінь ушкодження та покращує функціональне відновлення серця після інфаркту.

Сучасні методи аналізу окремих клітин дозволили визначити, що різні субпопуляції Т-клітин активуються у специфічні часові періоди та взаємодіють між собою через складні сигнальні мережі. Виявлені ознаки антиген-залежної активації та клональної експансії, а також окремі транскриптомні профілі корелюють із подальшим прогнозом, розвитком фіброзу та ступенем ремоделювання серця [58].

У цілому можна сформулювати узагальнення: прозапальні субтипи (Th1, Th17, Th9) домінують у гостру фазу та посилюють первинне ушкодження, тоді як Th2, Th22 і Treg підтримують відновні процеси та нормалізацію запалення. Однак баланс цих механізмів критично важливий: надмірність прозапальної чи репаративної активності однаково може призвести до несприятливих результатів. Перспективні терапевтичні стратегії повинні враховувати фазність процесу, різну роль субтипів у окремі часові вікна та необхідність точкового впливу без надмірного пригнічення природних відновних механізмів.

5. ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО КАСКАДУ (ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ АЛЬФА, ІНТЕРЛЕЙКІНИ -6, -10, ТРАНСФОРМУВАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ БЕТА, ІНТЕРФЕРОН ГАММА) У ПРОГРЕСУВАННІ ІШЕМІЧНОГО УШКОДЖЕННЯ

Нещодавні дослідження остаточно підтвердили концепцію «запальної теорії атеросклерозу», яка сучасними науковцями розглядається як фундаментальна патогенетична рамка для розуміння природи цього захворювання [59, 60]. Узгодженість клінічних, експериментальних та молекулярних спостережень дозволяє стверджувати, що атеросклероз є не лише ліпідним порушенням, а складним, імунозалежним процесом хронічного стерильного запалення. Ініціальним етапом, найімовірніше, залишається затримка модифікованих ліпопротеїнів у стінці судини, що призводить до локальної дисфункції ендотелію та стимулює адгезію моноцитів і Т-лімфоцитів. Утворюється патологічно підтримуваний цикл, у якому окиснені ліпіди, реактивні форми кисню та прозапальні цитокіни взаємно підсилюють активацію клітин і сприяють прогресуванню

models reduces apoptosis and improves left ventricular geometry. However, in certain clinical observations, low IL-17 levels are associated with worse prognosis, underscoring the complexity and context-dependence of this mechanism [42].

Th22 cells produce interleukin-22, which primarily acts on target cells via the STAT3 pathway. In experimental settings, administration of IL-22 reduces injury size and improves cardiac function. Part of this effect is mediated through increased levels of FGF21, which is important for metabolic adaptation and attenuation of apoptosis [56, 57].

Regulatory T cells (Tregs) are key suppressors of excessive inflammation. They produce interleukin-10 and transforming growth factor, inhibit effector T-cell activation, and promote organized scar formation. Enhancement of regulatory mechanisms reduces tissue injury and improves functional recovery after myocardial infarction.

Modern single-cell analyses have revealed that distinct T-cell subpopulations are activated at specific time points and interact through complex signaling networks. Evidence of antigen-dependent activation, clonal expansion, and distinct transcriptomic profiles correlates with prognosis, fibrosis development, and the degree of cardiac remodeling [58].

In summary, pro-inflammatory subtypes (Th1, Th17, Th9) dominate during the acute phase and exacerbate primary injury, whereas Th2, Th22, and Tregs support reparative processes and normalization of inflammation. However, the balance of these mechanisms is critical: excessive pro-inflammatory or reparative activity may both lead to adverse outcomes. Promising therapeutic strategies must account for the temporal dynamics of the process, the distinct roles of subtypes at specific time windows, and the need for targeted modulation without excessive suppression of natural reparative mechanisms.

5. THE ROLE OF THE CYTOKINE CASCADE (TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA, INTERLEUKIN-6, INTERLEUKIN-10, TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA, INTERFERON-GAMMA) IN THE PROGRESSION OF ISCHEMIC INJURY

Recent studies have definitively confirmed the concept of the «inflammatory theory of atherosclerosis», which is currently regarded as a fundamental pathogenetic framework for understanding the nature of this disease [59, 60]. The consistency of clinical, experimental, and molecular observations supports the view that atherosclerosis is not merely a lipid disorder, but rather a complex, immune-dependent process of chronic sterile inflammation. The initial stage most likely involves the retention of modified lipoproteins within the vessel wall, leading to local endothelial dysfunction and stimulating adhesion of monocytes and T lymphocytes. A pathologically sustained cycle is established, in which oxidized lipids, reactive oxygen species, and pro-inflammatory cytokines mutually reinforce cellular

ураження від ранніх ліпідних смужок до формування некротичного ядра зрілої бляшки.

Механістичні паралелі між атерогенезом та ішемічно-реперфузійним ушкодженням міокарда демонструють ключову роль запалення у перебігу обох процесів. У разі інфаркту міокарда запалення є центральним компонентом ушкодження тканин, оскільки ішемія запускає внутрішньоклітинний набряк кардіоміоцитів, а рання фаза реперфузії супроводжується швидким позаклітинним набряком через підвищення проникності мікросудин, активацію комплементу та вивільнення медіаторів запалення. У подальші години набряк зменшується, і в осередок некрозу активно мігрують нейтрофіли та макрофаги, формуючи інтенсивний запальний інфільтрат, який, з одного боку, спричиняє додаткове ушкодження через оксидативний стрес і протеоліз, але з іншого – є необхідним для видалення некротичних клітин та підготовки позаклітинного матриксу до репаративної фази [61]. У наступні дні відбувається потужна запальна відповідь, що завершується переходом до репарації з формуванням колагенового рубця. Подібна послідовність подій характерна і для ішемічного інсульту, що підкреслює універсальність запально-медіаторних механізмів. У зв'язку з цим цитокіни, які регулюють транспорт клітин, їхню активацію та проліферацію, розглядаються як терапевтичні мішені при ішемічному ушкодженні серця та мозку.

У тканинах серця після інфаркту міокарда спостерігається підвищення рівня фактора некрозу пухлини α (TNF- α), який чинить виражений негативний вплив на функцію міокарда завдяки порушенню кальцієвої сигналізації, активації оксидативного стресу та посиленню запальної відповіді [62]. У моделях ішемії/реперфузії нейтралізація TNF- α за допомогою антитіл або інфузії розчинного рецептора TNF (sTNFR1), що діє як рецептор-пастка, приводила до зменшення розміру інфаркту при постійній коронарній оклюзії. Проте досліді на трансгенних тваринах показали суперечливі результати щодо впливу конституційного підвищення або відсутності TNF- α , що може пояснюватися активацією компенсаторних мереж цитокінів і хемокінів при генетичній модифікації. Важливо враховувати відмінності між двома рецепторами TNF, оскільки TNFR1 опосередковує активацію NF- κ B, ROS та MAPK p38/JNK, тоді як TNFR2 загалом інгібує ці процеси [63]. Це пояснює, чому блокування TNFR1 знижує ушкодження, тоді як відсутність TNFR2 сприяє поглибленню дисфункції. Подвійність дії TNF- α особливо очевидна в моделі прекодиціювання міокарда, де накопичення цього цитокіну після мікроемболізації коронарної артерії чинить кардіопротективний ефект, і блокада його сигналізації призводить до втрати цього захисту. Окрім гострих ефектів, TNF- α відіграє роль у постінфарктному ремоделюванні через оксидативний стрес, апоптоз кардіоміоцитів, повільне згасання запалення, деградацію колагену металопротеїназами, порушення функції мітохондрій та дезактивацію адренорецепторів [64].

Інтерлейкін-1 також має ключове значення для патогенезу інфаркту міокарда, оскільки його ізоформи IL-1 α та IL-1 β беруть безпосередню участь у запуску й ампліфікації запальної відповіді після некрозу кардіоміоцитів. Некротичні клітини вивільняють сигнали небезпеки (DAMP), що активують PRR, зокрема інфламасому NLRP3, сприяючи синтезу IL-1 β .

activation and drive progression from early fatty streaks to the formation of a necrotic core within a mature plaque.

Mechanistic parallels between atherogenesis and I/R myocardial injury highlight the central role of inflammation in both processes. In myocardial infarction, inflammation is a key component of tissue damage: ischemia triggers intracellular swelling of cardiomyocytes, while the early reperfusion phase is accompanied by rapid extracellular edema due to increased microvascular permeability, complement activation, and release of inflammatory mediators. In subsequent hours, edema subsides, and neutrophils and macrophages actively migrate into the necrotic zone, forming an intense inflammatory infiltrate that, on the one hand, exacerbates injury through oxidative stress and proteolysis, but on the other hand, is essential for clearance of necrotic cells and preparation of the extracellular matrix for the reparative phase [61]. In the following days, a robust inflammatory response culminates in transition to repair with collagen scar formation. A similar sequence of events is also characteristic of ischemic stroke, underscoring the universality of inflammation-mediated mechanisms. Accordingly, cytokines that regulate cell trafficking, activation, and proliferation are increasingly considered therapeutic targets in ischemic injury of both the heart and brain.

In cardiac tissue following myocardial infarction, elevated levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) exert a pronounced negative impact on myocardial function through disruption of calcium signaling, activation of oxidative stress, and amplification of the inflammatory response [62]. In I/R models, neutralization of TNF- α by antibodies or infusion of soluble TNF receptor (sTNFR1), acting as a receptor decoy, reduced infarct size under conditions of sustained coronary occlusion. However, experiments in transgenic animals have yielded conflicting results regarding the effects of constitutive elevation or absence of TNF- α , likely explained by compensatory activation of cytokine and chemokine networks in the setting of genetic modification. Importantly, differences between the two TNF receptors must be considered: TNFR1 mediates activation of NF- κ B, ROS, and MAPK p38/JNK, whereas TNFR2 generally inhibits these processes [63]. This explains why TNFR1 knockout reduces injury, while TNFR2 deficiency exacerbates dysfunction. The duality of TNF- α action is particularly evident in myocardial preconditioning models, where accumulation of this cytokine after coronary microembolization exerts cardioprotective effects, and blockade of its signaling abrogates this protection. Beyond acute effects, TNF- α contributes to post-infarction remodeling through oxidative stress, cardiomyocyte apoptosis, delayed resolution of inflammation, collagen degradation by matrix metalloproteinases, mitochondrial dysfunction, and adrenergic receptor desensitization [64].

Interleukin-1 also plays a central role in the pathogenesis of myocardial infarction, as its isoforms IL-1 α and IL-1 β directly participate in the initiation and amplification of the inflammatory response following cardiomyocyte necrosis. Necrotic cells release danger-associated molecular patterns (DAMPs) that activate pattern recognition receptors (PRRs), including the NLRP3 inflammasome, thereby promoting IL-1 β synthesis. Concurrently, IL-1 α release amplifies local inflammatory signaling, increases expression of adhesion molecules and chemoattractants in the myocardium, and stimulates infiltration of neutrophils and macrophages.

Одночасно вивільнення IL-1 α посилює локальний сигнал запалення, підвищує експресію адгезійних молекул та хемоатрактантів у міокарді, стимулюючи інфільтрацію нейтрофілів і макрофагів. Надмірна активація IL-1 корелює з несприятливим ремоделюванням та погіршенням функції лівого шлуночка, тоді як блокування IL-1 за допомогою анакінри або пасток IL-1 модулює розмір інфаркту та ремоделювання у моделях I/R [65]. Ізоформ-специфічна нейтралізація IL-1 α чи IL-1 β знижує активацію інфламасоми та покращує систолічну функцію навіть при введенні у фазі реперфузії [66].

Інтерлейкін-6 демонструє неоднозначний вплив на ішемічне ушкодження міокарда, оскільки в моделях постійної оклюзії лівої передньої низхідної артерії його делеція або введення не змінювали розміру інфаркту або ступеня ремоделювання. У моделях I/R блокування рецептора IL-6 також не впливало на ушкодження. Однак подальші дослідження показали, що травматичні хірургічні втручання значно підсилюють системну продукцію цитокінів, маскуючи специфічні ефекти IL-6. Використання моделі з закритою грудною кліткою дозволило встановити, що IL-6 чинить шкідливий вплив у ранній фазі реперфузії незалежно від нейтрофільної інфільтрації чи активації TNF- α та IL-1 β [67]. Це свідчить про складний «янусовий» характер дії IL-6 і підкреслює необхідність подальших досліджень його ролі в контексті ішемічних ушкоджень серця.

Таким чином, цитокіновий каскад відіграє ключову, багатовекторну роль у прогресуванні ішемічного ушкодження, регулюючи активацію, міграцію та взаємодію імунних клітин у зоні ішемії й реперфузії. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β та IFN- γ формують складну мережу сигналів, що визначає динаміку ушкодження та репарації: прозапальні медіатори (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) посилюють оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію, апоптоз і ремоделювання, тоді як антизапальні та репаративні цитокіни (IL-10, TGF- β) обмежують надмірну запальну відповідь і сприяють відновним процесам. Баланс між цими протилежними потоками визначає тяжкість некрозу, ефективність кліренсу ушкоджених структур і характер постішемічного ремоделювання, що робить цитокінові шляхи перспективними терапевтичними мішенями при інфаркті міокарда.

Excessive IL-1 activation correlates with adverse remodeling and impaired left ventricular function, whereas IL-1 blockade with anakinra or IL-1 traps modulates infarct size and remodeling in I/R models [65]. Isoform-specific neutralization of IL-1 α or IL-1 β reduces inflammasome activation and improves systolic function even when administered during the reperfusion phase [66].

Interleukin-6 (IL-6) demonstrates an ambiguous impact on ischemic myocardial injury, as in models of permanent occlusion of the left anterior descending artery its deletion or administration did not alter infarct size or the degree of remodeling. In I/R models, blockade of the IL-6 receptor likewise did not affect injury. However, subsequent studies revealed that traumatic surgical interventions markedly enhance systemic cytokine production, thereby masking the specific effects of IL-6. Use of a closed-chest model established that IL-6 exerts detrimental effects in the early reperfusion phase, independent of neutrophil infiltration or activation of TNF- α and IL-1 β [67]. This underscores the complex «Janus-like» nature of IL-6 activity and highlights the need for further investigation of its role in the context of ischemic cardiac injury.

Thus, the cytokine cascade plays a pivotal, multidirectional role in the progression of ischemic injury, regulating activation, migration, and interactions of immune cells within the ischemic and reperfused myocardium. TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , and IFN- γ form a complex signaling network that determines the dynamics of injury and repair: pro-inflammatory mediators (TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ) amplify oxidative stress, endothelial dysfunction, apoptosis, and remodeling, whereas anti-inflammatory and reparative cytokines (IL-10, TGF- β) limit excessive inflammatory responses and promote regenerative processes. The balance between these opposing streams dictates the severity of necrosis, the efficiency of clearance of damaged structures, and the nature of post-ischemic remodeling, making cytokine pathways promising therapeutic targets in myocardial infarction.

ВИСНОВКИ

Ішемічно-реперфузійне ушкодження серця розгортається як послідовність імунних подій: DAMP активують PRR (передусім TLR4) та інфламасому NLRP3, що запускає NF- κ B/MAPK-каскади, секрецію IL-1 β , TNF- α , IL-6 і рекрут нейтрофілів та моноцитів. Подальший ефероцитоз і поляризація макрофагів у репаративний фенотип переводять процес у фазу розв'язання. Зрив цієї синхронізації посилює некроз, феномен «no-reflow» і ризик несприятливого ремоделювання лівого шлуночка.

Нейтрофіли здійснюють швидке очищення вогнища, але надлишкові ROS, протеази та NETоз ушкоджують життєздатні кардіоміоцити й мікросудини. Моноцити/макрофаги мають двофазну роль: ранній CCR2-залежний запальний рекрут поглиблює ураження, тоді як своєчасна MerTK-опосередкована репрограмізація до OXPHOS, підвищення IL-10/SPM

CONCLUSIONS

I/R injury of the heart unfolds as a sequence of immune events: DAMPs activate PRRs, primarily TLR4, and the NLRP3 inflammasome, triggering NF- κ B/MAPK cascades, secretion of IL-1 β , TNF- α , IL-6, and recruitment of neutrophils and monocytes. Subsequent efferocytosis and macrophage polarization toward a reparative phenotype shift the process into the resolution phase. Disruption of this synchronization exacerbates necrosis, the «no-reflow» phenomenon, and the risk of adverse left ventricular remodeling.

Neutrophils provide rapid clearance of necrotic foci, but excessive ROS, proteases, and NETosis damage viable cardiomyocytes and microvasculature. Monocytes/macrophages exert a biphasic role: early CCR2-dependent inflammatory recruitment aggravates injury, whereas timely MerTK-mediated reprogramming toward OXPHOS, increased IL-10/SPM signaling, and efferocytosis promote

та ефероцитоз сприяють стабільному рубцю та ангіогенезу. Терапевтичні мішені мають бути часоспецифічними: обмежувати шкоду в гострій фазі та підтримувати резольцію.

Цитокінетичний каскад визначає вектор ушкодження/репарації. TNF- α та IL-1 (через NLRP3) посилюють запалення, апоптоз і дисфункцію мітохондрій; IL-6 має контекстно-залежну, переважно шкодочинну дію у ранню реперфузію; IFN- γ модулює макрофаги та фіброз. Натомість IL-10 і TGF- β обмежують надмірну відповідь і організують відновлення матриксу. Баланс між цими потоками коригує розмір інфаркту й якість ремоделювання, об'єднуючи таргетовану анти-IL-1/CCR2/C5a та про-резольційну терапію.

Адаптивний імунітет формує віддалений прогноз: Th1/Th17 підсилюють запалення та матриксну деструкцію, тоді як Th2/Th22 і Treg сприяють репарації й контрольованому рубцюванню; аутоантигенна презентація здатна підтримувати хронічне запалення. Клінічно доцільна біомаркерна стратифікація фаз (IL-1 β , IL-6, sTNFR, C5a, профілі нейтрофілів/моноцитарних субпопуляцій) для вибору часу інтервенцій і оцінки ризику ремоделювання. Поєднання точкової імуномодуляції з підтримкою механізмів розрішення запалення є перспективною стратегією.

stable scar formation and angiogenesis. Therapeutic targets must be time-specific: limiting injury in the acute phase while supporting resolution.

The cytokine cascade defines the trajectory of injury versus repair. TNF- α and IL-1 (via NLRP3) amplify inflammation, apoptosis, and mitochondrial dysfunction; IL-6 exerts context-dependent, predominantly deleterious effects in early reperfusion; IFN- γ modulates macrophage activity and fibrosis. In contrast, IL-10 and TGF- β limit excessive responses and orchestrate matrix restoration. The balance between these signaling streams regulates infarct size and remodeling quality, providing the rationale for targeted anti-IL-1/CCR2/C5a and pro-resolution therapies.

Adaptive immunity shapes long-term prognosis: Th1/Th17 responses intensify inflammation and matrix degradation, whereas Th2/Th22 and Treg promote repair and controlled scar formation; autoantigen presentation may sustain chronic inflammation. Clinically, biomarker-based stratification of phases (IL-1 β , IL-6, sTNFR, C5a, neutrophil/monocyte subpopulation profiles) is advisable for selecting the timing of interventions and assessing remodeling risk. Combining precise immunomodulation with support of resolution mechanisms represents a promising strategy.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Anzai A., Ko S., Fukuda K. Immune and inflammatory networks in myocardial infarction: Current research and its potential implications for the clinic. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; Vol. 23, № 9. P. 5214. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
2. Matter M.A., Paneni F., Libby P., Frantz S., Stähli B.E., Templin C., et al. Inflammation in acute myocardial infarction: The good, the bad and the ugly. *European Heart Journal*. 2024; Vol. 45, № 2. P. 89–103. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad486>
3. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; Vol. 17, № 12. P. 773–789. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
4. Гладких Ф.В., Чиж М.О., Кошурба І.В., Белочкіна І.В., Коморовський Р.Р., Марченко М.М., та ін. Антрациклінові ушкодження серця та вплив кріоекстракту плаценти на стан міокарда при доxorubicin кардіоміопатії. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31, № 2. С. 190–205. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
5. 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: Твори, 2025. 384 с. DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
6. Jaén R.I., Val-Blasco A., Prieto P., Gil-Fernández M., Smani T., López-Sendón J.L., et al. Innate immune receptors, key actors in cardiovascular diseases. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020; Vol. 5, № 7. P. 735–749. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.015>
7. Wu Y., Wei S., Wu X., Li Y., Han X. Neutrophil extracellular traps in acute coronary syndrome. *Journal of Inflammation*. 2023; Vol. 20, № 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-023-00344-z>
8. 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>
9. Olsen M.B., Gregersen I., Sandanger Ø., Yang K., Sokolova M., Halvorsen B.E., et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2021; Vol. 7, № 1. P. 84–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.08.006>
10. Kologrivova I., Shtatolkina M., Suslova T., Ryabov V. Cells of the immune system in cardiac remodeling: Main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Frontiers in Immunology*. 2021; Vol. 12, № 1. P. 664457. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>
11. 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*
1. Anzai A., Ko S., Fukuda K. Immune and inflammatory networks in myocardial infarction: current research and its potential implications for the clinic. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):5214. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23095214>
2. Matter MA, Paneni F, Libby P, Frantz S, Stähli BE, Templin C, et al. Inflammation in acute myocardial infarction: the good, the bad and the ugly. *European Heart Journal*. 2024;45(2):89–103. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad486>
3. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(12):773–89. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0403-y>
4. Hladkykh FV, Chyzh MO, Koshurba IV, Bielochkina IV, Komorovskyi RR, Marchenko MM, et al. Anthracycline-induced cardiac injury and the effect of placental cryoextract on myocardial state 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>
5. Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO, Komorovskyi RR, Babaieva HH, Matvieienko MS. Cardiospecificity of cryobiotechnological agents in the therapy of cardiovascular diseases. Vinnytsia: Tvory; 2025:384. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.46879/2025.4>
6. Jaén RI, Val-Blasco A, Prieto P, Gil-Fernández M, Smani T, López-Sendón JL, et al. Innate immune receptors, key actors in cardiovascular diseases. *JACC: Basic to Translational Science*. 2020;5(7):735–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.03.015>
7. Wu Y, Wei S, Wu X, Li Y, Han X. Neutrophil extracellular traps in acute coronary syndrome. *Journal of Inflammation*. 2023;20(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12950-023-00344-z>
8. Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovskyi RR, Kozlova TV. Evaluation of cardioprotective activity of heart cryoextract in an adrenaline-induced myocardial dystrophy model based on free radical oxidation indices. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2):178–93. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
9. Olsen MB, Gregersen I, Sandanger Ø, Yang K, Sokolova M, Halvorsen BE, et al. Targeting the inflammasome in cardiovascular disease. *JACC: Basic to Translational Science*. 2021;7(1):84–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.08.006>
10. Kologrivova I, Shtatolkina M, Suslova T, Ryabov V. Cells of the immune system in cardiac remodeling: main players in resolution of inflammation and repair after myocardial infarction. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:664457. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664457>
11. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Komorovskyi RR. Metabolic changes in the myocardium during adrenaline-induced injury and the effect of heart cryoextract on lactate-pyruvate metabolism. *Ukrainian Journal*

- серцево-судинної хірургії. 2025. Т. 33, № 2. С. 53–61. DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(2).53-61)
12. Чиж М.О., Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвєєнко М.С., Коморовський Р.Р. Кріоекстракт серця як модулятор глікогенолізу в умовах експериментальної міокардіодистрофії. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2025. Т. 13, № 3. С. 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)
13. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Коморовський Р.Р., Чиж М.О. Ультразвукова характеристика функціональних змін міокарда при застосуванні кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин на моделі аутоімунного міокардиту. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 6. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
14. Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Чиж М.О., Матвєєнко 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>
15. Гладких Ф.В. Імунопатологічні аспекти етіопатогенезу міокардиту. *Український кардіологічний журнал*. 2024. Т. 31, № 1. С. 103–112. DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>
16. Bezhaeva T., Karper J., Quax P.H.A., de Vries M.R. The intriguing role of TLR accessory molecules in cardiovascular health and disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022; Vol. 9, № 1. P. 820962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.820962>
17. Matta B.M., Reichenbach D.K., Blazar B.R., Turnquist H.R. Alarmins and their receptors as modulators and indicators of alloimmune responses. *American Journal of Transplantation*. 2017; Vol. 17, № 2. P. 320–327. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13887>
18. Zhang Y., Huang Z., Li H. Insights into innate immune signalling in controlling cardiac remodelling. *Cardiovascular Research*. 2017; Vol. 113, № 13. P. 1538–1550. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx130>
19. Mann D.L. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circulation Research*. 2015; Vol. 116, № 7. P. 1254–1268. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302317>
20. Sager H.B., Heidt T., Hulsmans M., Dutta P., Courties G., Sebas M., et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015; Vol. 132, № 20. P. 1880–1890. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160>
21. Dutta P., Sager H.B., Stengel K.R., Naxerova K., Courties G., Saez B., et al. Myocardial infarction activates CCR2(+) hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*. 2015; Vol. 16, № 5. P. 477–487. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.04.008>
22. González-Ramos S., Paz-García M., Rius C., Del Monte-Monge A., Rodríguez C., Fernández-García V., et al. Endothelial NOD1 directs myeloid cell recruitment in atherosclerosis through VCAM-1. *FASEB Journal*. 2019; Vol. 33, № 3. P. 3912–3921. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201801231RR>
23. Simons K.H., de Vries M.R., Peters H.A.B., Hamming J.F., Jukema J.W., Quax P.H.A. The protective role of Toll-like receptor 3 and type-I interferons in the pathophysiology of vein graft disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018; Vol. 121, № 1. P. 16–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.06.001>
24. He Y., Hara H., Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in Biochemical Sciences*. 2016; Vol. 41, № 12. P. 1012–1021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.002>
25. Ridker P.M., Everett B.M., Thuren T., MacFadyen J.G., Chang W.H., Ballantyne C., et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017; Vol. 377, № 12. P. 1119–1131. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
26. Fernandes-Alnemri T., Yu J.W., Datta P., Wu J., Alnemri E.S. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009; Vol. 458, № 7237. P. 509–513. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07710>
27. Tone K., Stappers M.H.T., Willment J.A., Brown G.D. C-type lectin receptors of the Dectin-1 cluster: Physiological roles and involvement in disease. *European Journal of Immunology*. 2019; Vol. 49, № 12. P. 2127–2133. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201847536>
28. Fan J., Liu L., Liu Q., Cui Y., Yao B., Zhang M., et al. CKIP-1 limits foam cell formation and inhibits atherosclerosis by promoting degradation of Oct-1 by REGγ. *Nature Communications*. 2019; Vol. 10, № 1. P. 425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07895-3>
29. Li X.M., Jin P.P., Xue J., Chen J., Chen Q.F., Luan X.Q., et al. Role of sLOX-1 in intracranial artery stenosis and in predicting long-term prognosis of acute ischemic stroke. *Brain and Behavior*. 2017; Vol. 8, № 1. P. e00879. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.879>
30. Wang S., Zhang K., Huang Q., Meng F., Deng S. TLR4 signalling in ischemia/reperfusion injury: A promising target for linking inflammation, oxidative stress and programmed cell death to improve organ transplantation outcomes. *Frontiers in Immunology*. 2024; Vol. 15, № 1. P. 1447060. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1447060>
- of Cardiovascular Surgery. 2025;33(2):53–61. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33\(2\).53-61](https://doi.org/10.63181/ujcvs.2025.33(2).53-61)
12. Chyzh MO, Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Komorovskyi RR. Heart cryoextract as a modulator of glycogenolysis under conditions of experimental myocardial dystrophy. *East Ukrainian Medical Journal*. 2025;13(3):712–22. (in Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13\(3\):712-722](https://doi.org/10.21272/eumj.2025;13(3):712-722)
13. Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovskyi RR, Chyzh MO. Ultrasound characteristics of functional myocardial changes following the use of mesenchymal stem cell conditioned medium in a model of autoimmune myocarditis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(6):35–46. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
14. Hladkykh FV, Liadova TI, Chyzh MO, Matvieienko MS, Komorovskyi RR. Echocardiographic assessment of the effects of placental and splenic cryoextracts on myocardial functional status 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>
15. Hladkykh FV. Immunopathological aspects of the etiopathogenesis of myocarditis. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2024;31(1):103–12. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.1.103112>
16. Bezhaeva T, Karper J, Quax PHA, deVries MR. The intriguing role of TLR accessory molecules in cardiovascular health and disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:820962. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.820962>
17. Matta BM, Reichenbach DK, Blazar BR, Turnquist HR. Alarmins and their receptors as modulators and indicators of alloimmune responses. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(2):320–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.13887>
18. Zhang Y, Huang Z, Li H. Insights into innate immune signalling in controlling cardiac remodelling. *Cardiovascular Research*. 2017;113(13):1538–50. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx130>
19. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circulation Research*. 2015;116(7):1254–68. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.302317>
20. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, Dutta P, Courties G, Sebas M, et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2015;132(20):1880–90. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160>
21. Dutta P, Sager HB, Stengel KR, Naxerova K, Courties G, Saez B, et al. Myocardial infarction activates CCR2(+) hematopoietic stem and progenitor cells. *Cell Stem Cell*. 2015;16(5):477–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.04.008>
22. González-Ramos S, Paz-García M, Rius C, DelMonte-Monge A, Rodríguez C, Fernández-García V, et al. Endothelial NOD1 directs myeloid cell recruitment in atherosclerosis through VCAM-1. *FASEB Journal*. 2019;33(3):3912–21. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201801231RR>
23. Simons KH, deVries MR, Peters HAB, Hamming JF, Jukema JW, Quax PHA. The protective role of Toll-like receptor 3 and type-I interferons in the pathophysiology of vein graft disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2018;121:16–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2018.06.001>
24. He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends in Biochemical Sciences*. 2016;41(12):1012–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.09.002>
25. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>
26. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature*. 2009;458(7237):509–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07710>
27. Tone K, Stappers MHT, Willment JA, Brown GD. C-type lectin receptors of the Dectin-1 cluster: physiological roles and involvement in disease. *European Journal of Immunology*. 2019;49(12):2127–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201847536>
28. Fan J, Liu L, Liu Q, Cui Y, Yao B, Zhang M, et al. CKIP-1 limits foam cell formation and inhibits atherosclerosis by promoting degradation of Oct-1 by REGγ. *Nature Communications*. 2019;10(1):425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07895-3>
29. Li XM, Jin PP, Xue J, Chen J, Chen QF, Luan XQ, et al. Role of sLOX-1 in intracranial artery stenosis and in predicting long-term prognosis of acute ischemic stroke. *Brain and Behavior*. 2017;8(1):e00879. DOI: <https://doi.org/10.1002/brb3.879>
30. Wang S, Zhang K, Huang Q, Meng F, Deng S. TLR4 signalling in ischemia/reperfusion injury: a promising target for linking inflammation, oxidative stress and programmed cell death to improve organ transplantation outcomes. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1447060. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1447060>

31. Zhang K, Huang Q, Deng S, Yang Y, Li J, Wang S. Mechanisms of TLR4-mediated autophagy and nitroxidative stress. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021; Vol. 11, № 1. P. 766590. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766590>
32. Ha T, Liu L, Kelley J, Kao R, Williams D, Li C. Toll-like receptors: New players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011; Vol. 15, № 7. P. 1875–1893. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3723>
33. Arslan F, Keogh B, McGuirk P, Parker AE. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators of Inflammation*. 2010; Vol. 2010, № 1. P. 704202. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/704202>
34. Ben D.F., Yu X.Y., Ji G.Y., Zheng D.Y., Lv K.Y., Ma B., et al. TLR4 mediates lung injury and inflammation in intestinal ischemia-reperfusion. *Journal of Surgical Research*. 2012; Vol. 174, № 2. P. 326–333. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.12.005>
35. Lin H., Xiong W., Fu L., Yi J., Yang J. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in diseases: Implications for therapy. *Molecular Biomedicine*. 2025; Vol. 6, № 1. P. 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00305-3>
36. 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>
37. Heger L.A., Schommer N., Van Bruggen S., Sheehy C.E., Chan W., Wagner D.D. Neutrophil NLRP3 promotes cardiac injury following acute myocardial infarction through IL-1 β production, VWF release and NET deposition in the myocardium. *Scientific Reports*. 2024; Vol. 14, № 1. P. 14524. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64710-4>
38. Horner E., Lord J.M., Hazeldine J. The immune suppressive properties of damage-associated molecular patterns in the setting of sterile traumatic injury. *Frontiers in Immunology*. 2023; Vol. 14, № 1. P. 1239683. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239683>
39. Forte E., Perkins B., Sintou A., Kalkat H.S., Papanikolaou A., Jenkins C., et al. Cross-priming dendritic cells exacerbate immunopathology after ischemic tissue damage in the heart. *Circulation*. 2021; Vol. 143, № 8. P. 821–836. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044581>
40. Alshoubaki Y.K., Nayer B., Lu Y.Z., Salimova E., Lau S.N., Tan J.L., et al. Tregs delivered post-myocardial infarction adopt an injury-specific phenotype promoting cardiac repair via macrophages in mice. *Nature Communications*. 2024; Vol. 15, № 1. P. 6480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50806-y>
41. Liu J., Liu F., Liang T., Zhou Y., Su X., Li X., et al. The roles of Th cells in myocardial infarction. *Cell Death Discovery*. 2024; Vol. 10, № 1. P. 287. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6>
42. Timmers L., Pasterkamp G., de Hoog V.C., Arslan F., Appelman Y., de Kleijn D.P. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovascular Research*. 2012; Vol. 94, № 2. P. 276–283. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs018>
43. Zhang Z., Wang Y., Li T., Wang H. NETosis in myocardial ischemia-reperfusion injury: From mechanisms to therapies. *Biomedical Reports*. 2025; Vol. 23, № 1. P. 113. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2025.1991>
44. Ge L., Zhou X., Ji W.-J., Lu R.-Y., Zhang Y., Zhang Y.-D., et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: Therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2015; Vol. 308, № 5. P. H500–H509. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00703.2014>
45. Zhang F., Li Y., Wu J., Zhang J., Cao P., Sun Z., et al. The role of extracellular traps in ischemia reperfusion injury. *Frontiers in Immunology*. 2022; Vol. 13, № 1. P. 1022380. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022380>
46. Wong N.R., Mohan J., Kopecky B.J., Guo S., Du L., Leid J., et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling. *Immunity*. 2021; Vol. 54, № 9. P. 2072–2088.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.003>
47. Thorp E.B. Cardiac macrophages and emerging roles for their metabolism after myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*. 2023; Vol. 133, № 18. P. e171953. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI171953>
48. Thorp E.B. Macrophage metabolic signaling during ischemic injury and cardiac repair. *Immunometabolism*. 2021; Vol. 3, № 2. P. e210018. DOI: <https://doi.org/10.20900/immunometab20210018>
49. Bajpai G., Schneider C., Wong N., Bredemeyer A., Hulsmans M., Nahrendorf M., et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. *Nature Medicine*. 2018; Vol. 24, № 8. P. 1234–1245. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0059-x>
50. Lai L., Zhang A., Yang B., Charles E.J., Kron I.L., Yang Z. Plasmacytoid dendritic cells mediate myocardial ischemia/reperfusion injury by secreting type I interferons. *Journal of the American Heart Association*. 2021; Vol. 10, № 15. P. e020754. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020754>
31. Zhang K, Huang Q, Deng S, Yang Y, Li J, Wang S. Mechanisms of TLR4-mediated autophagy and nitroxidative stress. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:766590. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.766590>
32. Ha T, Liu L, Kelley J, Kao R, Williams D, Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2011;15(7):1875–93. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3723>
33. Arslan F, Keogh B, McGuirk P, Parker AE. TLR2 and TLR4 in ischemia reperfusion injury. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:704202. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/704202>
34. Ben DF, Yu XY, Ji GY, Zheng DY, Lv KY, Ma B, et al. TLR4 mediates lung injury and inflammation in intestinal ischemia-reperfusion. *Journal of Surgical Research*. 2012;174(2):326–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.12.005>
35. Lin H, Xiong W, Fu L, Yi J, Yang J. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in diseases: implications for therapy. *Molecular Biomedicine*. 2025;6(1):60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00305-3>
36. Francisco J, DelRe DP. Inflammation in myocardial ischemia/reperfusion injury: underlying mechanisms and therapeutic potential. *Antioxidants*. 2023;12(11):1944. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox12111944>
37. Heger LA, Schommer N, VanBruggen S, Sheehy CE, Chan W, Wagner DD. Neutrophil NLRP3 promotes cardiac injury following acute myocardial infarction through IL-1 β production, VWF release and NET deposition in the myocardium. *Scientific Reports*. 2024;14(1):14524. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-64710-4>
38. Horner E, Lord JM, Hazeldine J. The immune suppressive properties of damage-associated molecular patterns in the setting of sterile traumatic injury. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1239683. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1239683>
39. Forte E, Perkins B, Sintou A, Kalkat HS, Papanikolaou A, Jenkins C, et al. Cross-priming dendritic cells exacerbate immunopathology after ischemic tissue damage in the heart. *Circulation*. 2021;143(8):821–36. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044581>
40. Alshoubaki YK, Nayer B, Lu YZ, Salimova E, Lau SN, Tan JL, et al. Tregs delivered post-myocardial infarction adopt an injury-specific phenotype promoting cardiac repair via macrophages in mice. *Nature Communications*. 2024;15(1):6480. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50806-y>
41. Liu J, Liu F, Liang T, Zhou Y, Su X, Li X, et al. The roles of Th cells in myocardial infarction. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):287. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41420-024-02064-6>
42. Timmers L, Pasterkamp G, deHoog VC, Arslan F, Appelman Y, deKleijn DP. The innate immune response in reperfused myocardium. *Cardiovascular Research*. 2012;94(2):276–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs018>
43. Zhang Z, Wang Y, Li T, Wang H. NETosis in myocardial ischemia-reperfusion injury: from mechanisms to therapies. *Biomedical Reports*. 2025;23(1):113. DOI: <https://doi.org/10.3892/br.2025.1991>
44. Ge L, Zhou X, Ji WJ, Lu RY, Zhang Y, Zhang YD, et al. Neutrophil extracellular traps in ischemia-reperfusion injury-induced myocardial no-reflow: therapeutic potential of DNase-based reperfusion strategy. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(5):H500–9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00703.2014>
45. Zhang F, Li Y, Wu J, Zhang J, Cao P, Sun Z, et al. The role of extracellular traps in ischemia reperfusion injury. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1022380. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1022380>
46. Wong NR, Mohan J, Kopecky BJ, Guo S, Du L, Leid J, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling. *Immunity*. 2021;54(9):2072–88.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.07.003>
47. Thorp EB. Cardiac macrophages and emerging roles for their metabolism after myocardial infarction. *Journal of Clinical Investigation*. 2023;133(18):e171953. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI171953>
48. Thorp EB. Macrophage metabolic signaling during ischemic injury and cardiac repair. *Immunometabolism*. 2021;3(2):e210018. DOI: <https://doi.org/10.20900/immunometab20210018>
49. Bajpai G, Schneider C, Wong N, Bredemeyer A, Hulsmans M, Nahrendorf M, et al. The human heart contains distinct macrophage subsets with divergent origins and functions. *Nature Medicine*. 2018;24(8):1234–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0059-x>
50. Lai L, Zhang A, Yang B, Charles EJ, Kron IL, Yang Z. Plasmacytoid dendritic cells mediate myocardial ischemia/reperfusion injury by secreting type I interferons. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(15):e020754. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.020754>

51. Saleh D, Jones R.T.L., Schroth S.L., Thorp E.B., Feinstein M.J. Emerging roles for dendritic cells in heart failure. *Biomolecules*. 2023; Vol. 13, № 10. P. 1535. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13101535>
52. Vahldieck C, Löning S, Hamacher C, Fels B, Rudzewski B, Nickel L, et al. Dysregulated complement activation during acute myocardial infarction leads to endothelial glycocalyx degradation and endothelial dysfunction via the C5a:C5a-Receptor1 axis. *Frontiers in Immunology*. 2024; Vol. 15, № 1. P. 1426526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1426526>
53. Welt F.G.P., Batchelor W., Spears J.R., Penna C., Pagliaro P., Ibanez B., et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024; Vol. 83, № 22. P. 2196–2213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056>
54. Hofmann U., Frantz S. Role of T-cells in myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2016; Vol. 37, № 11. P. 873–879. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv639>
55. Correia A.F., Oliveira C.G.C., Oliveira D.C., Pereira M.C., Carvalho F.A., Martins E.C.C., et al. Circulating interleukin-22 in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of Clinical Medicine*. 2024; Vol. 13, № 17. P. 4971. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13174971>
56. Takahashi J., Yamamoto M., Yasukawa H., Nohara S., Nagata T., Shimozono K., et al. Interleukin-22 directly activates myocardial STAT3 signaling pathway and prevents myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of the American Heart Association*. 2020; Vol. 9, № 8. P. e014814. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014814>
57. Xia N., Lu Y., Gu M., Li N., Liu M., Jiao J., et al. A unique population of regulatory T cells in heart potentiates cardiac protection from myocardial infarction. *Circulation*. 2020; Vol. 142, № 20. P. 1956–1973. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046789>
58. Liberale L., Ministrini S., Carbone F., Camici G.G., Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2021; Vol. 116, № 1. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00863-x>
59. Liberale L., Montecucco F., Schwarz L., Lüscher T.F., Camici G.G. Inflammation and cardiovascular diseases: Lessons from seminal clinical trials. *Cardiovascular Research*. 2021; Vol. 117, № 2. P. 411–422. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa211>
60. Ibanez B., Aletras A.H., Arai A.E., Arheden H., Bax J., Berry C., et al. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; Vol. 74, № 2. P. 238–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.024>
61. Schumacher S.M., Naga Prasad S.V. Tumor necrosis factor- α in heart failure: An updated review. *Current Cardiology Reports*. 2018; Vol. 20, № 11. P. 117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>
62. Schulz R., Heusch G. Tumor necrosis factor- α and its receptors 1 and 2: Yin and yang in myocardial infarction? *Circulation*. 2009; Vol. 119, № 10. P. 1355–1357. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846105>
63. Moe G.W., Marin-Garcia J., König A., Goldenthal M., Lu X., Feng Q. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2004; Vol. 287, № 4. P. H1813–H1820. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00036.2004>
64. Van Tassel B.W., Varma A., Salloum F.N., Das A., Seropian I.M., Toldo S., et al. Interleukin-1 trap attenuates cardiac remodeling after experimental acute myocardial infarction in mice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010; Vol. 55, № 2. P. 117–122. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181c87e53>
65. Toldo S., Mezzaroma E., Bressi E., Marchetti C., Carbone S., Sonnino C., et al. Interleukin-1 β blockade improves left ventricular systolic/diastolic function and restores contractility reserve in severe ischemic cardiomyopathy in the mouse. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014; Vol. 64, № 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000106>
66. Jong W.M., Ten Cate H., Linnenbank A.C., de Boer O.J., Reitsma P.H., de Winter R.J., et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. *Inflammation Research*. 2016; Vol. 65, № 6. P. 489–499. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0931-4>
51. Saleh D, Jones RTL, Schroth SL, Thorp EB, Feinstein MJ. Emerging roles for dendritic cells in heart failure. *Biomolecules*. 2023;13(10):1535. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13101535>
52. Vahldieck C, Löning S, Hamacher C, Fels B, Rudzewski B, Nickel L, et al. Dysregulated complement activation during acute myocardial infarction leads to endothelial glycocalyx degradation and endothelial dysfunction via the C5a:C5a-Receptor1 axis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1426526. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1426526>
53. Welt FGP, Batchelor W, Spears JR, Penna C, Pagliaro P, Ibanez B, et al. Reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction: JACC scientific statement. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(22):2196–2213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.056>
54. Hofmann U, Frantz S. Role of T-cells in myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2016;37(11):873–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv639>
55. Correia AF, Oliveira CGC, Oliveira DC, Pereira MC, Carvalho FA, Martins ECC, et al. Circulating interleukin-22 in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(17):4971. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13174971>
56. Takahashi J, Yamamoto M, Yasukawa H, Nohara S, Nagata T, Shimozono K, et al. Interleukin-22 directly activates myocardial STAT3 signaling pathway and prevents myocardial ischemia reperfusion injury. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9(8):e014814. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014814>
57. Xia N, Lu Y, Gu M, Li N, Liu M, Jiao J, et al. A unique population of regulatory T cells in heart potentiates cardiac protection from myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142(20):1956–73. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046789>
58. Liberale L, Ministrini S, Carbone F, Camici GG, Montecucco F. Cytokines as therapeutic targets for cardio- and cerebrovascular diseases. *Basic Research in Cardiology*. 2021;116(1):23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00395-021-00863-x>
59. Liberale L, Montecucco F, Schwarz L, Lüscher TF, Camici GG. Inflammation and cardiovascular diseases: lessons from seminal clinical trials. *Cardiovascular Research*. 2021;117(2):411–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa211>
60. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, Arheden H, Bax J, Berry C, et al. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(2):238–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.05.024>
61. Schumacher SM, NagaPrasad SV. Tumor necrosis factor- α in heart failure: an updated review. *Current Cardiology Reports*. 2018;20(11):117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1067-7>
62. Schulz R, Heusch G. Tumor necrosis factor- α and its receptors 1 and 2: yin and yang in myocardial infarction? *Circulation*. 2009;119(10):1355–7. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.846105>
63. Moe GW, Marin-Garcia J, König A, Goldenthal M, Lu X, Feng Q. In vivo TNF- α inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology*. 2004;287(4):H1813–20. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00036.2004>
64. VanTassel BW, Varma A, Salloum FN, Das A, Seropian IM, Toldo S, et al. Interleukin-1 trap attenuates cardiac remodeling after experimental acute myocardial infarction in mice. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(2):117–22. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181c87e53>
65. Toldo S, Mezzaroma E, Bressi E, Marchetti C, Carbone S, Sonnino C, et al. Interleukin-1 β blockade improves left ventricular systolic/diastolic function and restores contractility reserve in severe ischemic cardiomyopathy in the mouse. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64(1):1–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000106>
66. Jong WM, TenCate H, Linnenbank AC, deBoer OJ, Reitsma PH, deWinter RJ, et al. Reduced acute myocardial ischemia-reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. *Inflammation Research*. 2016;65(6):489–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0931-4>

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 частини

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

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.

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.

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Отримані дані надають інформацію щодо вельми складних механізмів імунологічної відповіді організму на ішемічно-реперфузійне пошкодження міокарда та відкривають широке поле для вивчення можливостей впливати на прозапальні та резольюційні механізми при запаленні, що викликане ішемічним пошкодженням. Це створює перспективний напрямок терапевтичного впливу на ішемізований міокард та дозволяє запровадити новітні напрямки лікування кардіологічних захворювань.

The obtained data provide insights into the highly complex mechanisms of the immunological response to ischemia-reperfusion injury of the myocardium and open a broad field for exploring the possibilities of modulating pro-inflammatory and resolution pathways in inflammation induced by ischemic damage. This creates a promising direction for therapeutic intervention in the ischemic myocardium and enables the introduction of innovative approaches to the treatment of cardiovascular diseases.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

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, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously declare 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 presented materials or that may have sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Ethics statement

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*).

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

Use of Generative Artificial Intelligence

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.

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

Data availability statement

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.

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

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

The article represents a fragment of the planned research project of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, entitled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic courses of disease, and improvement of treatment strategies», state registration number 0123U105022, implementation period: 2023–2028, project leader – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuieva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач 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
mob.: +38 (097) 361-68-61

Внесок автора: збір даних, редагування тексту, остаточне затвердження статті.

Васильєв Дмитро Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: vasilyev.dmytro@ukr.net
mob.: +38 (067) 751-45-49

Внесок автора: написання тексту статті, забезпечення наукового редагування тексту, оформлення згідно з вимогами журналу.

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: підбір літературних джерел, участь в обговоренні результатів роботи, редагування тексту статті.

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувачка 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: mariia.matvieienko@karazin.ua
mob.: +38 (050) 161-98-36

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

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології 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».

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Chyzh Mykola Oleksiiiovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine; 23 Pereyaslavskaya 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.

Vasilyev Dmytro Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: vasilyev.dmytro@ukr.net
tel.: +38 (067) 751-45-49

Author's contribution: writing the manuscript, ensuring scientific editing of the text, formatting in accordance with the journal's requirements.

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: selection of literary sources, participation in the discussion of work results, editing of the text 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 (050) 161-98-36

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

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral Student 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».

наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

е-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.

Кошурба 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;

е-mail: koshurba@gmail.com

моб.: +38 (095) 417-80-06

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь в обговоренні результатів роботи, редагування тексту статті.

Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

е-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 Ilya Vasylyovych – 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;

е-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
03.08.2025

Отримано після рецензування
Received after review
10.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-07>

УДК: 616.5-002.1-056.3:575:616-097



OPEN ACCESS

Молекулярно-генетичні та імунні аспекти атопічного дерматиту: сучасний стан проблеми

Мельник Т.В.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9696-387X>, email: tetianamnk@gmail.com

Першин М.Ю.¹, <https://orcid.org/0009-0002-0668-3669>, email: s012172@vnmdu.edu.ua

Тварковська А.А.¹, <https://orcid.org/0009-0009-4849-2570>, email: s012208@vnmdu.edu.ua

Тварковська О.В.², <https://orcid.org/0009-0007-5527-2950>, email: ksutvarkovska@gmail.com

¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Міністерства охорони здоров'я України, Вінниця, Україна

²Харківський національний університет Повітряних Сил імені Івана Кожедуба

Міністерства оборони України, Харків, Україна

Molecular-genetic and immune aspects of atopic dermatitis: current state of the problem

Melnyk T.V.¹, <https://orcid.org/0000-0001-9696-387X>, e-mail: tetianamnk@gmail.com

Pershyn M.Yu.¹, <https://orcid.org/0009-0002-0668-3669>, e-mail: s012172@vnmdu.edu.ua

Tvarkovska A.A.¹, <https://orcid.org/0009-0009-4849-2570>, e-mail: s012208@vnmdu.edu.ua

Tvarkovska O.V.², <https://orcid.org/0009-0007-5527-2950>, email: ksutvarkovska@gmail.com

¹National Pirogov Memorial Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, Ukraine

²Ivan Kozhedub Kharkiv National Air Force University
of the Ministry of Defence of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

атопічний дерматит, генетика, імунна регуляція, епідермальний бар'єр, мікробіом.

Для кореспонденції:

Мельник Тетяна Вікторівна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України, кафедра шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: tetianamnk@gmail.com

© Мельник Т.В., Першин М.Ю.,

Тварковська А.А., Тварковська О.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Атопічний дерматит є поширеним хронічним запальним захворюванням шкіри з раннім початком, складним патогенезом і значним впливом на якість життя. Попри численні дослідження, механізми його розвитку залишаються предметом активного наукового пошуку. Аналіз сучасних даних щодо генетичних, імунних і мікробіомних факторів дозволяє уточнити патогенетичні ланки та визначити нові терапевтичні цілі.

Мета роботи – узагальнити сучасні уявлення про молекулярно-генетичні та імунні механізми атопічного дерматиту, з урахуванням ролі епідермального бар'єру та мікробіому шкіри.

Матеріали та методи. Проведено пошук і аналіз понад 100 наукових публікацій у базах даних PubMed і Scopus за останні шість років. До огляду включено клінічні дослідження, систематичні огляди та метааналізи, що стосуються генетичних, імунних і мікробіомних аспектів патогенезу атопічного дерматиту.

Результати. У патогенезі атопічного дерматиту взаємодіють генетичні варіації, імунна дисрегуляція та порушення мікробіому. Ключову роль відіграють мутації гена FLG та пов'язані з ними дефекти епідермального бар'єру. Імунні порушення характеризуються домінуванням Th2-відповіді з надмірною продукцією IL-4, IL-5, IL-13 та IL-31, що підтримує хронічне запалення і свербіж. У хронічній фазі залучаються Th1-, Th17- і Th22-клітини, які визначають імунну гетерогенність захворювання. Дисбіоз мікробіому, зокрема надмірна колонізація *S. aureus*, поглиблює бар'єрну дисфункцію й запалення. Сукупність цих механізмів формує єдину патогенетичну мережу, що лежить в основі фенотипової варіабельності та різної відповіді на терапію.

Висновки. Атопічний дерматит є полігенним імунозапальним захворюванням, у розвитку якого поєднуються генетичні, епігенетичні, імунні та мікробіомні чинники. Поглиблення знань про ці взаємозв'язки створює підґрунтя для персоналізованої терапії, зокрема застосування інгібіторів IL-4Rα, IL-13, IL-31R та JAK-STAT-шляху.

Для цитування:

Мельник Т.В., Першин М.Ю., Тварковська А.А., Тварковська О.В. Молекулярно-генетичні та імунні аспекти атопічного дерматиту: сучасний стан проблеми. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 275–287. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-07>

Keywords:

atopic dermatitis, genetics, immune regulation, epidermal barrier, microbiome.

For correspondence:

Melnyk Tetiana Viktorivna
National Pirogov Memorial Medical
University of the Ministry of Health
of Ukraine;
56 Pirogova Str., Vinnytsya, Ukraine,
21018,
e-mail: tetianamnk@gmail.com

© Melnyk T.V., Pershyn M.Yu.,
Tvarkovska A.A., Tvarkovska O.V., 2025

ABSTRACT

Background. Atopic dermatitis is a common chronic inflammatory skin disease with an early onset, complex pathogenesis, and a substantial impact on patients' quality of life. Despite numerous studies, the mechanisms underlying its development remain an active area of scientific investigation. The analysis of recent data on genetic, immune, and microbiome factors enables a more detailed understanding of pathogenic pathways and the identification of new therapeutic targets.

Purpose – to summarize current knowledge on the molecular, genetic, and immune mechanisms of atopic dermatitis, with particular emphasis on the role of the epidermal barrier and skin microbiome.

Materials and methods. A comprehensive search and analysis of more than 100 scientific publications indexed in PubMed and Scopus over the past six years were performed. The review included clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses addressing the genetic, immunological, and microbiome-related aspects of atopic dermatitis pathogenesis.

Results. The pathogenesis of atopic dermatitis involves a complex interplay between genetic variations, immune dysregulation, and microbiome disturbances. Mutations in the FLG gene and related defects of the epidermal barrier play a central role. Immune alterations are characterized by a predominant Th2-mediated response with excessive production of IL-4, IL-5, IL-13, and IL-31, which sustain chronic inflammation and pruritus. In the chronic phase, Th1-, Th17-, and Th22-cells contribute to the immunological heterogeneity of the disease. Microbial dysbiosis, particularly excessive colonization by *S. aureus*, exacerbates barrier dysfunction and inflammation. The interaction of these mechanisms forms an integrated pathogenic network underlying phenotypic variability and differential therapeutic responses.

Conclusions. Atopic dermatitis is a polygenic immune-mediated disease driven by genetic, epigenetic, immunological, and microbiome-related factors. Advancing knowledge of these interconnections provides a foundation for personalized therapeutic approaches, including the use of IL-4Rα, IL-13, IL-31R, and JAK-STAT pathway inhibitors.

For citation:

Melnyk TV, Pershyn MYu, Tvarkovska AA, Tvarkovska OV. Molecular-genetic and immune aspects of atopic dermatitis: current state of the problem. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):275–287. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-07>

ВСТУП

Атопічний дерматит (АД) – хронічне запальне захворювання шкіри, основними проявами якого є свербіж, запалення та екзематозні ураження з порушенням функції епідермального бар'єру [1, 3]. Надмірний свербіж шкіри заважає повсякденній активності, а також спричиняє порушення сну. Це рецидивуючий, хронічний, неінфекційний запальний дерматоз, який зазвичай проявляється у ранньому дитинстві (близько 60% дітей з АД мають прояви захворювання протягом перших 12 місяців життя) та може передувати розвитку інших атопічних розладів включно з астмою, алергічним ринітом та харчовою алергією. Така послідовність розвитку алергічних захворювань отримала назву «алергічного маршу» або «атопічної триади» [2]. Наявність дерматиту у перші місяці після народження немовляти є вагомим фактором ризику формування атопічної сенсibiлізації протягом першого року життя.

Атопічний дерматит – це складне захворювання з гетерогенною клінічною картиною, у патогенезі якого бере участь безліч факторів, що перетинаються. Це мутації епідермальних генів, дисфункція шкірного бар'єру, порушення імунітету, зміни ліпідного складу та мікробний дисбаланс [1]. Завдяки сучасним досягненням та науці, розуміння молекулярної основи атопічного дерматиту дозволяє розділити його на різні фенотипи. Численні складні зміни на генетичному рівні, поряд із змінами на рівні вродженого та адаптивного імунітету, є основою для характеристики різних фенотипів та ендотипів атопічного дерматиту

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disorder characterized by pruritus, inflammation, and eczematous lesions associated with epidermal barrier dysfunction [1, 3]. Excessive itching interferes with daily activities and often leads to sleep disturbances. AD is a recurrent, chronic, noninfectious inflammatory dermatosis that typically manifests in early childhood, with approximately 60% of affected children developing symptoms within the first 12 months of life. The disease may precede the development of other atopic conditions, including asthma, allergic rhinitis, and food allergy. This sequential progression of allergic disorders is known as the «allergic march» or «atopic triad» [2]. The presence of dermatitis in the first months of life is considered a major risk factor for the development of atopic sensitization during the first year.

Atopic dermatitis is a complex, heterogeneous disease involving multiple interrelated factors in its pathogenesis, including epidermal gene mutations, skin barrier dysfunction, immune dysregulation, alterations in lipid composition, and microbial imbalance [1]. Advances in molecular biology and immunology have made it possible to distinguish different phenotypes of AD based on underlying molecular mechanisms. Numerous complex changes at the genetic level, together with alterations in innate and adaptive immune pathways, form the basis for defining the diverse phenotypes and endotypes of atopic dermatitis and for developing novel diagnostic and therapeutic approaches [2].

та розробки нових діагностичних та терапевтичних підходів [2].

Мета роботи – проаналізувати сучасні теорії виникнення atopічного дерматиту з урахуванням нових даних про генетичні, імунологічні та бар'єрні механізми його розвитку.

Objective – was to analyze current theories of atopic dermatitis pathogenesis, taking into account recent findings on the genetic, immunological, and barrier-related mechanisms involved in its development.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано у форматі нарративного огляду наукової літератури з метою узагальнення сучасних даних щодо молекулярно-генетичних, імунологічних та мікробіомних механізмів патогенезу atopічного дерматиту. Аналіз літературних джерел здійснювали з використанням електронних наукометричних баз даних PubMed та Scopus за період 2019–2025 років.

Пошук проводили із застосуванням комбінацій ключових слів і термінів: «atopic dermatitis», «genetics», «filaggrin», «immune mechanisms», «Th2 inflammation», «cytokines», «skin barrier», «epigenetics», «microbiome». До огляду включали оглядові статті, оригінальні експериментальні та клінічні дослідження, опубліковані англійською мовою, що відповідали меті та тематиці роботи.

Відбір джерел здійснювався на основі їх актуальності, наукової значущості та релевантності заявленим аспектам патогенезу atopічного дерматиту. Аналіз літератури мав якісний, описово-аналітичний характер і був спрямований на виявлення взаємозв'язків між генетичними порушеннями, імунною дисрегуляцією, змінами шкірного бар'єра та клінічними проявами захворювання.

The study was conducted as a narrative review of the scientific literature aimed at summarizing current evidence on the molecular-genetic, immunological, and microbiome-related mechanisms involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. The literature analysis was performed using the electronic bibliographic databases PubMed and Scopus, covering publications from 2019 to 2025.

The search strategy employed combinations of the following keywords and terms: «atopic dermatitis», «genetics», «filaggrin», «immune mechanisms», «Th2 inflammation», «cytokines», «skin barrier», «epigenetics», «microbiome». The review included narrative and systematic reviews, as well as original experimental and clinical studies published in English that were relevant to the aim and scope of the study.

Sources were selected based on their scientific relevance, significance, and consistency with the key aspects of atopic dermatitis pathogenesis. The literature analysis was qualitative and descriptive-analytical in nature and focused on identifying interactions between genetic alterations, immune dysregulation, skin barrier dysfunction, and clinical manifestations of the disease.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Патогенез atopічного дерматиту (АД) залишається не до кінця з'ясованим. Нами було проаналізовано кілька основних патогенетичних теорій виникнення та прогресування АД серед осіб різного віку. У розвитку захворювання беруть участь генетичні, екологічні та імунологічні фактори. Важливу роль відіграють порушення бар'єрної функції шкіри, пов'язані з мутаціями або зниженою експресією гена філаггріну, який кодує синтез структурного білка, необхідного для формування епідермального бар'єру [4]. Крім того, значення мають порушення шкірного імунітету, зокрема зсув у бік Th2-опосередкованої імунної відповіді, а також вплив чинників зовнішнього середовища та інфекційних агентів. У патогенезі АД важливу роль відіграє *S. aureus*, колонії якого виявляють приблизно у 90% хворих. Порушення вродженого імунітету сприяє підвищеній схильності до бактеріальних і вірусних інфекцій. Численні складні зміни на генетичному рівні, у поєднанні з порушеннями механізмів адаптивного та вродженого імунітету, становлять основу формування різних фенотипів та ендотипів atopічного дерматиту, що відкриває можливості для створення нових діагностичних і терапевтичних підходів [2]. Порушення структури шкіри призводить до підвищеної трансепідермальної втрати води, що поглиблює сухість і запалення. Аномалії мікробіому шкіри при АД різноманітні та змінюються залежно від фази захворювання – у період загострення переважає колонізація *S. aureus*, а ступінь колонізації може корелювати з тяжкістю перебігу АД [5].

The pathogenesis of atopic dermatitis (AD) remains incompletely understood. In this review, we analyzed several major pathogenic theories describing the onset and progression of AD among individuals of different ages. Genetic, environmental, and immunological factors are all involved in the disease development. A crucial role is played by impairments in the skin barrier function, which are associated with mutations or reduced expression of the FLG gene encoding filaggrin – a structural protein essential for the formation of the epidermal barrier [4]. In addition, disturbances of cutaneous immunity, particularly the shift toward a Th2-mediated immune response, as well as the influence of environmental and infectious factors, are of great significance. *S. aureus* plays an important role in AD pathogenesis, with its colonies detected in approximately 90% of patients. Impaired innate immunity contributes to increased susceptibility to bacterial and viral infections. Numerous complex genetic alterations, combined with dysfunctions in adaptive and innate immune mechanisms, constitute the basis for the formation of various phenotypes and endotypes of atopic dermatitis, which opens new opportunities for diagnostic and therapeutic strategies [2]. Structural damage to the skin leads to increased transepidermal water loss, aggravating xerosis and inflammation. Abnormalities of the skin microbiome vary depending on the disease phase – during exacerbation, *S. aureus* colonization predominates, and the degree of colonization correlates with disease severity [5].

Таким чином, сучасні уявлення про патогенез atopічного дерматиту розглядають його як багатфакторний процес, у якому взаємодіють генетичні порушення, дисфункція епідермального бар'єру, імунологічна дисрегуляція та зміни мікробіому шкіри.

ГЕНЕТИКА ТА ЕПІДЕРМАЛЬНИЙ БАР'ЄР

АД є спадковим, мультифакторним захворюванням, у розвитку якого провідну роль відіграє взаємодія генетичної схильності та факторів навколишнього середовища. Підвищена частота АД у сім'ях з atopічними захворюваннями (астмою, алергічним ринітом, харчовою алергією) свідчить про значний внесок спадковості. Ризик розвитку АД у дітей зростає в 1,5 разу, якщо один із батьків має atopічне захворювання, утричі – якщо один із батьків хворіє саме на АД, і у п'ять разів – коли хворіють обидва батьків [6, 7]. Аналіз монозиготних та дизиготних близнюків також підтверджує генетичну основу: конкордантність АД становить 72–86% у монозиготних і лише 21–23% у дизиготних пар [7].

Повногеномний пошук асоціацій (GWAS) виявив понад 30 хромосомних локусів, що містять гени схильності до АД. Ці гени умовно поділяються на дві групи:

1. Гени, що кодують структурні та функціональні білки епідермісу, зокрема ті, що забезпечують цілісність шкірного бар'єру.
2. Гени, що регулюють вроджену та адаптивну імунну відповідь.

Найважливішим геном, пов'язаним із бар'єрною функцією, є FLG, що кодує білок філаггрин, розташований у комплексі епідермальної диференціації (EDC) на хромосомі 1q21. Філаггрин відповідає за агрегацію кератинових філаментів, формування рогового шару, підтримання оптимальної гідратації та pH шкіри [8, 9]. Мутації FLG, зокрема R501X та 2282del4, призводять до дефіциту або відсутності білка, що викликає порушення шкірного бар'єру, сухість, підвищену проникність для алергенів і схильність до колонізації *S. aureus*. Наявність мутацій FLG асоціюється з раннім дебютом і тяжчим перебігом АД [10].

Крім FLG, у патогенезі АД беруть участь гени, що кодують білки щільних міжклітинних з'єднань – клаудини (CLDN), окклюдини (OCLN) та інші компоненти, які забезпечують бар'єрну функцію зернистого шару епідермісу [11]. Їх пошкодження веде до втрати води через епідерміс і полегшує проникнення антигенів. Додатково описано роль генів SPINK5 (LEKT1), CMA1, CST3, KLK-протеаз, які регулюють баланс між протеолітичними ферментами та їх інгібіторами у шкірі.

До другої групи належать гени, що визначають схильність до Th2-опосередкованих імунних реакцій. Серед них – IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, TSLP, STAT6, IL-4R, IL-13R, TLR2, IRF2 та FCER1A. Підвищена експресія цитокінів IL-4 та IL-13 пригнічує синтез філаггрину в кератиноцитах, посилюючи порушення бар'єру [12]. Поліморфізми рецепторів IL-4R та IL-13R підвищують чутливість до Т-хелперів – Th2-сигналів і сприяють гіперпродукції IgE. Активація тимічного стромального лімфопоетину (TSLP) та його рецепторів (TSLPR, IL-7R) ініціює каскад, що веде до активації еозинофілів і хронічного запалення [13].

Нещодавні GWAS-дослідження виявили потенційно патогенні варіанти NLRP10 (R243W) та CCDC80, які можуть впливати на сигнальні шляхи запалення та апоптозу [14]. Використання мультиомічних підходів (поєднання даних геному, епігеному та транскриптому)

Thus, current understanding of the pathogenesis of atopіc dermatitis considers it a multifactorial process involving the interaction of genetic abnormalities, epidermal barrier dysfunction, immune dysregulation, and alterations in the skin microbiome.

GENETICS AND EPIDERMAL BARRIER

Atopіc dermatitis is a hereditary, multifactorial disease in which the interaction between genetic predisposition and environmental factors plays a leading role. The high frequency of AD in families with atopіc disorders – such as asthma, allergic rhinitis, and food allergy – confirms the significant contribution of heredity. The risk of developing AD in children increases 1.5-fold if one parent has an atopіc disease, threefold if one parent has AD, and fivefold if both parents are affected [6, 7]. Studies of monozygotic and dizygotic twins also confirm the genetic basis of AD: concordance rates are 72–86% in monozygotic twins and only 21–23% in dizygotic pairs [7].

Genome-wide association studies (GWAS) have identified more than 30 chromosomal loci containing susceptibility genes for AD. These genes can be broadly divided into two groups:

1. Genes encoding structural and functional epidermal proteins responsible for maintaining the integrity of the skin barrier.
2. Genes regulating innate and adaptive immune responses.

The most important gene associated with the barrier function is FLG, which encodes the protein filaggrin located within the epidermal differentiation complex (EDC) on chromosome 1q21. Filaggrin is responsible for aggregating keratin filaments, forming the stratum corneum, and maintaining optimal hydration and pH of the skin [8, 9]. FLG mutations, including R501X and 2282del4, lead to protein deficiency or absence, resulting in barrier dysfunction, xerosis, increased permeability to allergens, and susceptibility to *S. aureus* colonization. The presence of FLG mutations is associated with early disease onset and more severe AD manifestations [10].

Besides FLG, other genes involved in AD pathogenesis encode proteins of tight junctions – claudins (CLDN), occludins (OCLN), and other components ensuring the barrier function of the granular layer of the epidermis [11]. Their impairment leads to transepidermal water loss and facilitates antigen penetration. Additional genes, such as SPINK5 (LEKT1), CMA1, CST3, and KLK proteases, regulate the balance between proteolytic enzymes and their inhibitors in the skin.

The second group includes genes predisposing to Th2-mediated immune responses, such as IL4, IL13, IL31, IL33, TSLP, STAT6, IL4R, IL13R, TLR2, IRF2, and FCER1A. Increased expression of IL-4 and IL-13 suppresses filaggrin synthesis in keratinocytes, further impairing the barrier [12]. Polymorphisms in IL4R and IL13R receptors increase sensitivity to Th2 cytokine signaling and promote IgE overproduction. Activation of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and its receptors (TSLPR, IL7R) initiates a cascade leading to eosinophil activation and chronic inflammation [13].

Recent Genome-Wide Association Study (GWAS) studies have identified potentially pathogenic variants such as NLRP10 (R243W) and CCDC80, which may influence inflammatory and apoptotic signaling pathways [14]. The use of multi-omic approaches – integrating genomic,

дозволяє глибше зрозуміти взаємодію між різними генетичними сигналами. Розрахунок полігенних оцінок ризику (PRS) продемонстрував прогностичну цінність для передбачення тяжкості перебігу АД, із коефіцієнтами шансів до 3,86 та високою точністю прогнозу (AUROC = 0,88) [15].

Важливу роль відіграють епігенетичні зміни, які змінюють експресію генів без модифікації послідовності дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Метилювання ДНК у промоторних ділянках генів IL4R, TSLP, FCER1G та FLG корелює з ризиком розвитку АД у ранньому дитинстві. Гіпометилювання цих генів асоціюється з їх надмірною експресією та підвищеною Th2-активацією. Крім того, мікроРНК можуть посттранскрипційно регулювати експресію генів, залучених у патогенез АД, під впливом факторів навколишнього середовища, таких як мікробіом, алергени та забруднення [16].

Таким чином, генетичні фактори формують базову схильність до розвитку atopічного дерматиту шляхом поєднання порушень епідермального бар'єру та імунної регуляції. Мутації структурних білків, зокрема філаггину, створюють умови для підвищеної проникності шкіри, тоді як варіанти генів Th2-сигналізації та епігенетичні модифікації визначають інтенсивність імунної відповіді. Саме ця первинна генетична детермінованість пояснює ранній початок захворювання, його хронічний перебіг і схильність до більш тяжких форм atopічного дерматиту.

ІМУНОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ

Імунна система відіграє провідну роль у розвитку та підтриманні запального процесу при АД. Це захворювання формується внаслідок складної взаємодії механізмів вродженого та адаптивного імунітету, що призводить до формування хронічного Th2-домінантного запалення, порушення бар'єрної функції шкіри та підвищеної чутливості до алергенів [17].

Кератиноцити, які традиційно вважаються лише структурними клітинами епідермісу, насправді є активними учасниками імунної відповіді. Вони експресують патерн-розпізнавальні рецептори (PRR), зокрема TLR2, TLR4, NOD1 і NOD2, що забезпечують розпізнавання патогенів [18]. У хворих на atopічний дерматит знижена експресія TLR2 обмежує протівірусний та антибактеріальний захист, сприяючи колонізації *S. aureus* та розвитку вторинного запалення. У відповідь на ушкодження епідермального бар'єру кератиноцити секретують низку епітеліальних цитокінів – тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP), IL-25 і IL-33, які запускають каскад імунної активації. Ці медіатори стимулюють вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC2), дендритні клітини та тучні клітини, що призводить до продукції IL-4, IL-5 і IL-13 та подальшої диференціації Th2-лімфоцитів. Так формується IgE-опосередкована реакція, характерна для atopічних захворювань [19].

Th2-домінантна імунна відповідь є центральною ланкою патогенезу atopічного дерматиту. Активовані Th2-лімфоцити продукують IL-4, IL-5, IL-13 та IL-31, які стимулюють клас-switch В-лімфоцитів до синтезу IgE, підвищують експресію молекул адгезії та сприяють еозинофільній інфільтрації шкіри. Цитокіни IL-4 і IL-13 додатково пригнічують синтез білків шкірного бар'єру – філаггину, інволюкрину та лорикрину, що посилюють сухість шкіри і створюють умови для проникнення алергенів [20, 21]. Таким чином, Th2-опосередковане запалення не лише підтримує імунну

epigenomic, and transcriptomic data – enables a deeper understanding of the interactions between various genetic signals. Polygenic risk score (PRS) analysis demonstrated predictive value for disease severity, with odds ratios up to 3.86 and high predictive accuracy (AUROC $\approx$ 0.88) [15].

Epigenetic modifications also play a crucial role by altering gene expression without changing DNA sequences. DNA methylation in promoter regions of IL4R, TSLP, FCER1G, and FLG correlates with the risk of early-onset AD. Hypomethylation of these genes is associated with their overexpression and enhanced Th2 activation. Moreover, microRNAs can post-transcriptionally regulate the expression of genes involved in AD pathogenesis, under environmental influences such as the microbiome, allergens, and pollution [16].

Thus, genetic factors establish the fundamental susceptibility to the development of atopic dermatitis through a combination of epidermal barrier impairment and immune regulatory abnormalities. Mutations in structural proteins, particularly filaggrin, create conditions for increased skin permeability, whereas variants in genes involved in Th2 signaling pathways and epigenetic modifications determine the magnitude of the immune response. This primary genetic predisposition explains the early onset of the disease, its chronic course, and the increased risk of more severe clinical phenotypes of atopic dermatitis.

IMMUNOLOGICAL FACTORS

The immune system plays a central role in the initiation and maintenance of inflammation in atopic dermatitis. The disease arises as a result of a complex interaction between innate and adaptive immune mechanisms, leading to chronic Th2-dominant inflammation, skin barrier disruption, and heightened allergen sensitivity [17].

Keratinocytes, traditionally considered only structural epidermal cells, are now recognized as active participants in immune responses. They express pattern recognition receptors (PRRs), including TLR2, TLR4, NOD1, and NOD2, which detect microbial patterns [18]. In patients with AD, decreased TLR2 expression weakens antiviral and antibacterial defense, promoting *S. aureus* colonization and secondary inflammation. In response to epidermal barrier damage, keratinocytes secrete epithelial cytokines – thymic stromal lymphopoietin (TSLP), interleukin-25 (IL-25), and interleukin-33 (IL-33) – which initiate cascades of immune activation. These mediators stimulate type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), dendritic cells, and mast cells, inducing the production of IL-4, IL-5, and IL-13 and the subsequent differentiation of Th2 lymphocytes. This process forms the IgE-mediated immune reaction typical of atopic diseases [19].

The Th2-dominant immune response is the central mechanism in AD pathogenesis. Activated Th2 lymphocytes produce IL-4, IL-5, IL-13, and IL-31, which promote class switching of B lymphocytes toward IgE synthesis, increase adhesion molecule expression, and facilitate eosinophilic infiltration of the skin. IL-4 and IL-13 further inhibit the synthesis of barrier proteins – filaggrin, involucrin, and loricrin – aggravating skin dryness and allowing allergen penetration [20, 21]. Thus, Th2-mediated inflammation not only sustains immune reactivity but also deepens structural epidermal damage, forming a self-perpetuating «inside-out» mechanism.

реактивність, а й поглиблює структурні порушення епідермісу, формуючи замкнене коло «inside-out» механізму. Важливим медіатором клінічних проявів є IL-31, який взаємодіє з рецепторами на сенсорних нейронах і викликає інтенсивний свербіж – провідний симптом захворювання [22].

У хронічній фазі запального процесу активуються інші субпопуляції Т-лімфоцитів – Th1, Th17 та Th22. Th1-клітини продукують IFN- γ , який сприяє ліхеніфікації та гіперкератозу. Th17-лімфоцити через секрецію IL-17A і IL-22 стимулюють проліферацію кератиноцитів та рекрутування нейтрофілів, формуючи проміжний фенотип між атопічним дерматитом і псоріазом [23]. Th22-лімфоцити, у свою чергу, продукують IL-22, що посилює гіперплазію епідермісу. Ці зміни свідчать про імунологічну гетерогенність атопічного дерматиту, коли співвідношення Th2, Th1, Th17 і Th22-відповідей залежить від стадії захворювання, віку пацієнта та генетичних особливостей [24].

Окрім Т-лімфоцитів, у запальний процес активно залучені дендритні клітини Лангерганса, еозинофіли, огрядні клітини, базофіли та інші ефektorні елементи [25]. Дендритні клітини зв'язують IgE через рецептори Fc ϵ RI, сприяючи антиген-презентації та активації Th2-лімфоцитів. Огрядні клітини та базофіли вивільняють гістамін, триптазу, простагландини й IL-31, посилюючи свербіж і набряк тканин. Еозинофіли секретиують токсичні білки (MBP, ECP), які ушкоджують тканини й підтримують хронічне запалення. Вроджені лімфоїдні клітини другого типу (ILC2), активовані TSLP, IL-25 і IL-33, продукують IL-5 і IL-13 незалежно від Т-клітинної відповіді, що забезпечує ранню фазу запалення [26, 27]. Нові дослідження також демонструють участь MAIT-клітин і NKT-лімфоцитів у регуляції цитокінового профілю в шкірі, що відкриває перспективи для імуномодулювальних підходів у терапії [28].

Поглиблене розуміння цитокінових каскадів дало змогу розробити низку біологічних препаратів, спрямованих на блокування ключових імунних шляхів [29]. Антитіла проти рецептора IL-4R α (дупіумаб) одночасно пригнічують IL-4- та IL-13-залежні сигнальні механізми, що зменшує запалення і свербіж. У клінічних дослідженнях перебувають також інгібітори IL-31R (немоліумаб), TSLP, IL-13 (тралокіумаб), а також малі молекули, які блокують JAK-STAT-сигналізацію – універсальний шлях внутрішньоклітинної передачі цитокінових сигналів [30, 31].

Імунологічні механізми виступають ключовою ланкою, через яку генетично зумовлені порушення трансформуються у клінічні прояви атопічного дерматиту. Th2-домінантне запалення, ініційоване епітеліальними цитокінами та підтримуване клітинами вродженого й адаптивного імунітету, не лише сприяє синтезу IgE та еозинофільній інфільтрації, але й безпосередньо впливає на експресію білків шкірного бар'єру. У хронічній фазі залучення Th1, Th17 і Th22-клітин зумовлює структурні зміни епідермісу та клінічну варіабельність перебігу захворювання, що підкреслює імунологічну гетерогенність атопічного дерматиту.

МІКРОБІОМ

Мікробіота шкіри є складною екосистемою, до якої належать бактерії, грибки, віруси та найпростіші організми [32, 33]. Її якісний і кількісний склад є індивідуальним і визначається численними чинниками – товщиною шкіри, температурою, вологістю, рівнем pH,

IL-31 serves as an important mediator of clinical symptoms by interacting with sensory neurons and inducing severe pruritus – the hallmark feature of AD [22].

In the chronic phase of inflammation, additional T-cell subsets – Th1, Th17, and Th22 – become activated. Th1 cells produce IFN- γ , which contributes to lichenification and hyperkeratosis. Th17 lymphocytes secrete IL-17A and IL-22, stimulating keratinocyte proliferation and neutrophil recruitment, forming an intermediate phenotype between AD and psoriasis [23]. Th22 lymphocytes produce IL-22, which enhances epidermal hyperplasia. These changes highlight the immunological heterogeneity of AD, where the balance of Th2, Th1, Th17, and Th22 responses depends on disease stage, patient age, and genetic background [24].

Other immune cells, including Langerhans cells, eosinophils, mast cells, basophils, and other effector elements, are actively involved in the inflammatory process [25]. Langerhans cells bind IgE via Fc ϵ RI receptors, facilitating antigen presentation and Th2 activation. Mast cells and basophils release histamine, tryptase, prostaglandins, and IL-31, enhancing pruritus and tissue edema. Eosinophils secrete toxic proteins such as major basic protein (MBP) and eosinophil cationic protein (ECP), causing tissue injury and sustaining chronic inflammation.

Type 2 innate lymphoid cells (ILC2s), activated by TSLP, IL-25, and IL-33, produce IL-5 and IL-13 independently of T-cell signaling, contributing to early inflammation [26, 27]. Recent studies have also demonstrated the role of mucosal-associated invariant T (MAIT) cells and natural killer T (NKT) lymphocytes in regulating the cytokine profile of the skin, offering new perspectives for immunomodulatory therapy [28].

Deeper understanding of cytokine cascades has facilitated the development of several biological agents targeting key immune pathways [29]. Monoclonal antibodies against IL-4R α (dupilumab) simultaneously block IL-4- and IL-13-mediated signaling, reducing inflammation and pruritus. Other agents currently under investigation include IL-31R inhibitors (nemolizumab), anti-TSLP antibodies, IL-13 inhibitors (tralokinumab), and small-molecule drugs targeting the JAK-STAT signaling pathway – a universal intracellular mechanism of cytokine transmission [30, 31].

Immunological mechanisms represent a key link through which genetically determined abnormalities are translated into the clinical manifestations of atopic dermatitis. Th2-dominant inflammation, initiated by epithelial-derived cytokines and sustained by cells of both the innate and adaptive immune systems, not only promotes IgE synthesis and eosinophilic infiltration but also directly affects the expression of proteins essential for skin barrier integrity. In the chronic phase of the disease, the involvement of Th1, Th17, and Th22 cells contributes to structural alterations of the epidermis and clinical variability, highlighting the immunological heterogeneity of atopic dermatitis.

MICROBIOME

The skin microbiota represents a complex ecosystem composed of bacteria, fungi, viruses, and protozoa [32, 33]. Its qualitative and quantitative composition is highly individual and determined by multiple factors, including

вмістом шкірного сала, а також анатомічними особливостями різних ділянок тіла. У нормі мікробіота підтримує бар'єрну функцію епідермісу, бере участь у метаболічних процесах, регулює вроджений та набутий імунітет і забезпечує колонізаційну резистентність до патогенних мікроорганізмів [34].

Порушення рівноваги мікробіому (дисбіоз) є одним із ключових факторів патогенезу atopічного дерматиту. У пацієнтів із АД спостерігається зменшення різноманіття мікробіоти та дисбаланс між коменсальними й патогенними мікроорганізмами. Найбільш характерною ознакою є зниження кількості коменсалів родів *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium* і типу *Proteobacteria* при одночасному збільшенні кількості представників роду *Staphylococcus*, зокрема *S. aureus* [35, 36, 37].

S. aureus є провідним мікроорганізмом, пов'язаним із патогенезом АД [38]. Він колонізує як уражену, так і неуразену шкіру, при цьому рівень колонізації корелює з тяжкістю клінічних проявів [39]. *S. aureus* прикріплюється до рогового шару через поверхневі адгезивні білки (ClfA, ClfB, FnBP, IsdA) та формує біоплівки, що перешкоджають його елімінації. Ці механізми сприяють ушкодженню епідермального бар'єру, активації кератиноцитів і посиленню запального процесу [40, 41]. Бактерія продукує широкий спектр вірулентних факторів, серед яких альфа-токсин, стафілококовий білок А, ентеротоксини (А, В, С) і токсин синдрому токсичного шоку (TSST-1) [42]. Ці сполуки діють як суперантигени, активуючи лімфоцити та макрофаги, стимулюючи продукцію IL-4, IL-13, IL-31 і TSLP, що формує Th2-залежну запальну відповідь та свербіж [43]. IL-31, зокрема, пригнічує експресію філагрину та антимікробних пептидів, ще більше послаблюючи бар'єр і підсилюючи колонізацію *S. aureus* [44, 45].

Окрім *S. aureus*, значення мають інші представники роду *Staphylococcus*, зокрема *S. epidermidis* та *S. hominis* [46]. Вони здатні продукувати антимікробні пептиди (кателіцидин, β-дефензини, PSM-γ, PSM-δ), які пригнічують ріст патогенних бактерій [47]. Деякі штами *S. epidermidis* можуть мати протекторний ефект, сприяючи відновленню бар'єру через AhR-залежні шляхи сигналізації та стимуляцію глюкокортикоїдної відповіді. При цьому надмірне домінування *S. aureus* на тлі зменшення чисельності коменсалів є типовим під час загострень АД, тоді як у фазі ремісії мікробне різноманіття відновлюється. Колонізація метицилін-резистентними штамами *S. aureus* (MRSA) асоціюється з нижчим мікробним різноманіттям і тяжчим клінічним перебігом [48, 49, 50].

Крім бактерій, у патогенезі АД роль відіграють грибки, зокрема *Malassezia spp.* У здорових осіб вони становлять частину нормальної флори, проте при АД спостерігається зниження їх чисельності або зміна видового складу на користь *Cladosporium* чи *Aspergillus*, що може відображати зміни ліпідного складу шкіри [51, 52]. Окремі види *Malassezia*, такі як *M. globosa*, продукують протеази, здатні руйнувати біоплівки *S. aureus*, потенційно виконуючи захисну функцію [52].

Порушення мікробіому шкіри є важливим фактором підтримання хронічного запалення при atopічному дерматиті та тісно пов'язане з дефектами бар'єрної функції й імунною дисрегуляцією. Зниження мікробного різноманіття та домінування

skin thickness, temperature, humidity, pH level, sebum content, and anatomical location. Under physiological conditions, the microbiota contributes to epidermal barrier maintenance, participates in metabolic processes, modulates both innate and adaptive immunity, and provides colonization resistance against pathogenic microorganisms [34].

Disruption of this equilibrium – dysbiosis – is one of the key mechanisms involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. Patients with AD exhibit a reduction in microbial diversity and an imbalance between commensal and pathogenic microorganisms. The most characteristic finding is a decrease in commensal genera such as *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium*, and members of the phylum *Proteobacteria*, alongside an overgrowth of *S. aureus*, particularly *S. aureus* [35, 36, 37].

S. aureus is the predominant microorganism associated with AD pathogenesis [38]. It colonizes both lesional and non-lesional skin, with colonization levels correlating directly with clinical severity [39]. *S. aureus* adheres to the stratum corneum through surface adhesion proteins (ClfA, ClfB, FnBP, IsdA) and forms biofilms that hinder bacterial clearance. These mechanisms contribute to epidermal barrier damage, keratinocyte activation, and amplification of inflammatory responses [40, 41]. The bacterium produces a wide range of virulence factors, including α-toxin, staphylococcal protein A, enterotoxins (A, B, C), and toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) [42]. These molecules act as superantigens, activating lymphocytes and macrophages and stimulating IL-4, IL-13, IL-31, and TSLP production, which drive Th2-mediated inflammation and pruritus [43].

IL-31, in particular, suppresses the expression of filaggrin and antimicrobial peptides, further compromising the barrier and promoting *S. aureus* colonization [44, 45].

Besides *S. aureus*, other *S. species* such as *S. epidermidis* and *S. hominis* play an important role [46]. These bacteria can produce antimicrobial peptides (cathelicidin, β-defensins, PSM-γ, PSM-δ) that inhibit the growth of pathogenic species [47]. Certain strains of *S. epidermidis* may exert protective effects by promoting barrier recovery through AhR-dependent signaling and stimulating glucocorticoid responses. Conversely, excessive dominance of *S. aureus* accompanied by a decline in commensal abundance is typical during AD exacerbations, whereas microbial diversity is restored during remission. Colonization with methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) is associated with reduced microbial diversity and a more severe clinical course [48, 49, 50].

In addition to bacteria, fungi also contribute to AD pathogenesis – particularly *Malassezia species*. In healthy individuals, *Malassezia* is part of the normal skin flora; however, in AD, a decrease in its abundance or a shift toward other fungal genera such as *Cladosporium* or *Aspergillus* is observed, possibly reflecting alterations in the lipid composition of the skin [51, 52]. Certain *Malassezia species*, such as *M. globosa*, produce proteases capable of degrading *S. aureus* biofilms, potentially exerting a protective effect [52].

Disruption of the skin microbiome is an important factor in the maintenance of chronic inflammation in atopic dermatitis and is closely associated with barrier dysfunction and immune dysregulation. Reduced microbial diversity and the predominance of *Staphylococcus aureus* exacerbate epidermal damage, activate keratinocytes,

Staphylococcus aureus посилюють ушкодження епідермісу, активують кератиноцити та Th2-залежні імунні шляхи, формуючи позитивний зворотний зв'язок між дисбіозом і запаленням. Таким чином, мікробіом виступає не пасивним наслідком захворювання, а активним учасником його патогенезу, що відкриває перспективи для нових терапевтичних стратегій.

and enhance Th2-dependent immune pathways, creating a positive feedback loop between dysbiosis and inflammation. Therefore, the skin microbiome should be regarded not merely as a secondary consequence of the disease but as an active contributor to its pathogenesis, offering potential targets for novel therapeutic strategies.

ВИСНОВКИ

Атопічний дерматит є складним мультифакторним захворюванням, у патогенезі якого взаємодіють генетичні, імунологічні, бар'єрні та мікробіомні чинники. Провідну роль відіграють мутації генів, що забезпечують цілісність епідермального бар'єру (передусім FLG, SPINK5, CLDN1), а також генетичні варіації, пов'язані з Th2-опосередкованою імунною відповіддю (IL4, IL13, TSLP, STAT6 тощо). Ці зміни зумовлюють порушення бар'єрної функції, сухість шкіри, підвищену проникність для алергенів і схильність до колонізації *S. aureus*. Порушення регуляції вродженого й адаптивного імунітету, зокрема активація Th2-лімфоцитів і надпродукція IL-4, IL-5, IL-13 та IL-31, підтримують хронічне запалення, свербіж і структурні зміни епідермісу.

Мікробний дисбіоз, особливо надмірна колонізація *S. aureus*, формує замкнене коло між запаленням і бар'єрною дисфункцією, поглиблюючи перебіг хвороби. При цьому зменшення різноманітності комensальної мікробіоти та порушення взаємодії між бактеріальними і грибовими представниками мікробіому є важливими чинниками тяжкості та хронізації процесу.

Сучасні дослідження демонструють, що атопічний дерматит не є єдиним захворюванням, а радше спектром фенотипів і ендотипів, які відрізняються генетичним профілем, цитокіновим середовищем та реакцією на лікування. Це відкриває перспективи для персоналізованої медицини – визначення індивідуальних біомаркерів ризику, прогнозування відповіді на терапію та вибору цільових біологічних препаратів. Уже сьогодні ефективність доведено для блокаторів IL-4R α , IL-13 та IL-31R, а подальші дослідження JAK-інгібіторів і мікробних терапій відкривають нові можливості контролю запалення та відновлення бар'єру.

Таким чином, подальший прогрес у вивченні патогенезу атопічного дерматиту залежить від інтеграції генетичних, імунологічних і мікробіомних досліджень. Такий підхід дозволить перейти від емпіричного лікування до точкових, патогенетично обґрунтованих терапевтичних рішень і покращити якість життя пацієнтів з АД.

CONCLUSIONS

Atopic dermatitis is a complex multifactorial disorder in which genetic, immunological, barrier-related, and microbiome-associated factors interact synergistically. The leading role belongs to mutations in genes responsible for epidermal integrity – primarily FLG, SPINK5, and CLDN1 – as well as to genetic variants linked with Th2-mediated immune responses (IL4, IL13, TSLP, STAT6, and others). These molecular alterations result in barrier dysfunction, xerosis, increased permeability to allergens, and enhanced susceptibility to *S. aureus* colonization. Dysregulation of innate and adaptive immunity – particularly activation of Th2 lymphocytes and overproduction of IL-4, IL-5, IL-13, and IL-31 – sustains chronic inflammation, pruritus, and structural epidermal remodeling.

Microbial dysbiosis, especially excessive *S. aureus* colonization, forms a self-perpetuating cycle between inflammation and barrier dysfunction, further exacerbating disease progression. Concurrently, the reduction in commensal microbial diversity and disruption of bacterial–fungal interactions are key determinants of disease chronicity and severity.

Recent studies demonstrate that atopic dermatitis should not be regarded as a single disease entity but rather as a spectrum of phenotypes and endotypes differing in genetic profiles, cytokine milieus, and therapeutic responses. This concept lays the foundation for personalized medicine – identifying individual biomarkers of risk, predicting treatment outcomes, and selecting targeted biological agents. Currently, biologics targeting IL-4R α , IL-13, and IL-31R have demonstrated clinical efficacy, while further investigation of JAK inhibitors and microbiome-based therapies offers new opportunities for controlling inflammation and restoring the epidermal barrier.

Hence, future progress in understanding the pathogenesis of atopic dermatitis depends on the integration of genetic, immunological, and microbiome research. Such an approach will enable the transition from empirical management toward precise, pathogenetically driven therapeutic strategies, ultimately improving the quality of life for patients with AD.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Guo B.C., Wu K.H., Chen C.Y., Lin W.Y., Chang Y.J., Lin M.J., et al. Advancements in allergen immunotherapy for the treatment of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 2. P. 1316. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021316>
2. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 8. P. 4130. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
3. Tang X., Li M. The role of the skin in the atopic march. *International Immunology*. 2024. Vol. 36, № 11. P. 567–577. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae053>
4. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D., Trzeciak M., Lange M., Jarczak J., et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 18. P. 6484. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186484>

REFERENCES

1. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lin MJ, et al. Advancements in allergen immunotherapy for the treatment of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(2):1316. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25021316>
2. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4130. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22084130>
3. Tang X, Li M. The role of the skin in the atopic march. *International Immunology*. 2024;36(11):567–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxae053>
4. Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, Trzeciak M, Lange M, Jarczak J, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6484. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186484>

5. Uberoi A, Bartow-McKenney C, Zheng Q, Flowers L, Campbell A, Knight S.A.B., et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host & Microbe*. 2021. Vol. 29, № 8. P. 1235–1248.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.011>
6. Mu Z, Zhang J. The role of genetics, the environment, and epigenetics in atopic dermatitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020. Vol. 1253. P. 107–140. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_4
7. Torres T, Ferreira E.O., Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on atopic dermatitis. *Acta Medica Portuguesa*. 2019. Vol. 32, № 9. P. 606–613. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.11963>
8. Kim J., Kim B.E., Leung D.Y.M. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019. Vol. 40, № 2. P. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
9. Eichenfield L.F., Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner L.A. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatric Drugs*. 2022. Vol. 24, № 4. P. 293–305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
10. González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A, Rello L, et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2020. Vol. 37, № 1. P. 98–102. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14025>
11. Katsarou S, Makris M, Vakirlis E, Gregoriou S. The role of tight junctions in atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023. Vol. 12, № 4. P. 1538. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041538>
12. Torres T, Mendes-Bastos P, Cruz M.J., Duarte B., Filipe P, Lopes M.J.P., et al. Interleukin-4 and atopic dermatitis: why does it matter? A narrative review. *Dermatology and Therapy*. 2025. Vol. 15, № 3. P. 579–597. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01352-y>
13. Ding S., Sun X., Zhu L., Li Y., Chen W., Shen K. Identification of a novel immune-related prognostic signature associated with tumor microenvironment for breast cancer. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 100. P. 108122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108122>
14. Schuler C.F., Billi A.C., Maverakis E., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E. Novel insights into atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023. Vol. 151, № 5. P. 1145–1154. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023>
15. Tanaka N., Koido M., Suzuki A., Otomo N., Suetsugu H., Kochi Y., et al. Eight novel susceptibility loci and putative causal variants in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 148, № 5. P. 1293–1306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.019>
16. Gibson F., Hanly A., Grbic N., Grunberg N., Wu M., Collard M., et al. Epigenetic dysregulation in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2022. Vol. 63, № 3. P. 447–471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08956-8>
17. Ebina-Shibuya R., Leonard W.J. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nature Reviews Immunology*. 2023. Vol. 23, № 1. P. 24–37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>
18. Potaczek D.P., Przytulski-Szczerbik A., Bazan-Socha S., Nastalek M., Wojas-Pelc A., Okumura K., et al. Interaction between functional polymorphisms in FCER1A and TLR2 and the severity of atopic dermatitis. *Human Immunology*. 2020. Vol. 81, № 12. P. 709–713. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.08.002>
19. Kokubo K., Onodera A., Kiuchi M., Tsuji K., Hirahara K., Nakayama T. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 945063. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945063>
20. Moosbrugger-Martinez V., Leprince C., Méchin M.C., Simon M., Blunder S., Gruber R., et al. Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 10. P. 5318. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105318>
21. Tsang M.S., Sun X., Wong C.K. The role of new IL-1 family members (IL-36 and IL-38) in atopic dermatitis, allergic asthma, and allergic rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020. Vol. 20, № 8. P. 40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00937-1>
22. Yosipovitch G., Berger T., Fassett M.S. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2020. Vol. 34, № 2. P. 239–250. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.15973>
23. Whetstone C.E., Amer R., Maqbool S., Javed T., Gauvreau G.M. Pathobiology and regulation of eosinophils, mast cells, and basophils in allergic asthma. *Immunological Reviews*. 2025. Vol. 331, № 1. P. e70018. DOI: <https://doi.org/10.1111/immr.70018>
24. Jia H., Wan H., Zhang D. Innate lymphoid cells: a new key player in atopic dermatitis. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. P. 1277120. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277120>
25. Nishimura M., Imai Y., Matsushima Y., Yamanaka K. Comprehensive analysis of type 2 innate lymphoid cell (ILC2) heterogeneity and identification of CD81 as a marker for pathogenic
5. Uberoi A, Bartow-McKenney C, Zheng Q, Flowers L, Campbell A, Knight SAB, et al. Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. *Cell Host & Microbe*. 2021;29(8):1235–48.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.05.011>
6. Mu Z, Zhang J. The role of genetics, the environment, and epigenetics in atopic dermatitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;1253:107–40. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_4
7. Torres T, Ferreira EO, Gonçalves M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on atopic dermatitis. *Acta Medica Portuguesa*. 2019;32(9):606–13. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.11963>
8. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: clinical implications. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2019;40(2):84–92. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4202>
9. Eichenfield LF, Stripling S, Fung S, Cha A, O'Brien A, Schachner LA. Recent developments and advances in atopic dermatitis: a focus on epidemiology, pathophysiology, and treatment in the pediatric setting. *Paediatric Drugs*. 2022;24(4):293–305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00499-x>
10. González-Tarancón R, Sanmartín R, Lorente F, Salvador-Rupérez E, Hernández-Martín A, Rello L, et al. Prevalence of FLG loss-of-function mutations R501X, 2282del4, and R2447X in Spanish children with atopic dermatitis. *Pediatric Dermatology*. 2020;37(1):98–102. DOI: <https://doi.org/10.1111/pde.14025>
11. Katsarou S, Makris M, Vakirlis E, Gregoriou S. The role of tight junctions in atopic dermatitis: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(4):1538. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12041538>
12. Torres T, Mendes-Bastos P, Cruz MJ, Duarte B, Filipe P, Lopes MJP. Interleukin-4 and atopic dermatitis: why does it matter? A narrative review. *Dermatology and Therapy*. 2025;15(3):579–97. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-025-01352-y>
13. Ding S, Sun X, Zhu L, Li Y, Chen W, Shen K. Identification of a novel immune-related prognostic signature associated with tumor microenvironment for breast cancer. *International Immunopharmacology*. 2021;100:108122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108122>
14. Schuler CF, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(5):1145–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.023>
15. Tanaka N, Koido M, Suzuki A, Otomo N, Suetsugu H, Kochi Y. Eight novel susceptibility loci and putative causal variants in atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148(5):1293–306. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.019>
16. Gibson F, Hanly A, Grbic N, Grunberg N, Wu M, Collard M. Epigenetic dysregulation in autoimmune and inflammatory skin diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2022;63(3):447–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08956-8>
17. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. *Nature Reviews Immunology*. 2023;23(1):24–37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00735-y>
18. Potaczek DP, Przytulski-Szczerbik A, Bazan-Socha S, Nastalek M, Wojas-Pelc A, Okumura K. Interaction between functional polymorphisms in FCER1A and TLR2 and the severity of atopic dermatitis. *Human Immunology*. 2020;81(12):709–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.08.002>
19. Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, Tsuji K, Hirahara K, Nakayama T. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:945063. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945063>
20. Moosbrugger-Martinez V, Leprince C, Méchin MC, Simon M, Blunder S, Gruber R. Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5318. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105318>
21. Tsang MS, Sun X, Wong CK. The role of new IL-1 family members (IL-36 and IL-38) in atopic dermatitis, allergic asthma, and allergic rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020;20(8):40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00937-1>
22. Yosipovitch G, Berger T, Fassett MS. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*. 2020;34(2):239–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.15973>
23. Whetstone CE, Amer R, Maqbool S, Javed T, Gauvreau GM. Pathobiology and regulation of eosinophils, mast cells, and basophils in allergic asthma. *Immunological Reviews*. 2025;331(1):e70018. DOI: <https://doi.org/10.1111/immr.70018>
24. Jia H, Wan H, Zhang D. Innate lymphoid cells: a new key player in atopic dermatitis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1277120. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1277120>
25. Nishimura M, Imai Y, Matsushima Y, Yamanaka K. Comprehensive analysis of type 2 innate lymphoid cell (ILC2) heterogeneity and identification of CD81 as a marker for pathogenic

- IL-13+ ILC2s in atopic dermatitis skin. *Allergy*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.70077>
26. Naidoo K., Woods K., Pellefigues C., Cait A., O'Sullivan D., Gell K., et al. MR1-dependent immune surveillance of the skin contributes to pathogenesis and is a photobiological target of UV light therapy in a mouse model of atopic dermatitis. *Allergy*. 2021. Vol. 76, № 10. P. 3155–3170. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14994>
27. Fania L., Moretta G., Antonelli F., Scala E., Abeni D., Albanesi C., et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: from pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 5. P. 2684. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052684>
28. Boesjes C.M., Kamphuis E., de Graaf M., Spekhorst L.S., Haec I., van der Gang L.F., et al. Long-term effectiveness and reasons for discontinuation of dupilumab in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2024. Vol. 160, № 10. P. 1044–1055. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.2517>
29. Silverberg J.I., Wollenberg A., Reich A., Thaçi D., Legat F.J., Papp K.A., et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2024. Vol. 404, № 10451. P. 445–460. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01203-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01203-0)
30. Huang C., Zhuo F., Guo Y., Wang S., Zhang K., Li X., et al. Skin microbiota: pathogenic roles and implications in atopic dermatitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025. Vol. 14. P. 1518811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1518811>
31. Kim H.B., Alexander H., Um J.Y., Chung B.Y., Park C.W., Flohr C., et al. Skin microbiome dynamics in atopic dermatitis: understanding host-microbiome interactions. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2025. Vol. 17, № 2. P. 165–180. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2025.17.2.165>
32. Humeau M., Boniface K., Bodet C. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 801579. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801579>
33. Demessant-Flavigny A.L., Connétable S., Kerob D., Moreau M., Aguilar L., Wollenberg A. Skin microbiome dysbiosis and the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis in adults and children: a narrative review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023. Vol. 37, Suppl. 5. P. 3–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.19125>
34. Simpson E.L., Schlievert P.M., Yoshida T., Lussier S., Boguniewicz M., Hata T., et al. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023. Vol. 152, № 5. P. 1179–1195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.026>
35. Lee H.J., Kim M. Skin barrier function and the microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 21. P. 13071. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113071>
36. Schar Schmidt T.C., Segre J.A. Skin microbiome and dermatologic disorders. *The Journal of Clinical Investigation*. 2025. Vol. 135, № 3. P. e184315. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI184315>
37. Choi Y., Park K.Y., Han H.S., Lee M.K., Seo S.J. Comparative analysis of cutaneous fungi in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Annals of Dermatology*. 2022. Vol. 34, № 2. P. 118–124. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2022.34.2.118>
38. Bjerre R.D., Holm J.B., Palleja A., Sølborg J., Skov L., Johansen J.D. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 256. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02302-2>
39. Tham E.H., Chia M., Riggioni C., Nagarajan N., Common J.E.A., Kong H.H. The skin microbiome in pediatric atopic dermatitis and food allergy. *Allergy*. 2024. Vol. 79, № 6. P. 1470–1484. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16044>
40. Beck L.A., Cork M.J., Amagai M., De Benedetto A., Kabashima K., Hamilton J.D., et al. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID innovations : skin science from molecules to population health*. 2022. Vol. 2, № 5. P. 100131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>
41. Hrestak D., Matijašić M., Čipčić Paljetak H., Ledić Drvar D., Ljubojević Hadžavdić S., Perić M. Skin microbiota in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 7. P. 3503. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073503>
42. Messingham K.N., Cahill M.P., Kilgore S.H., Munjal A., Schlievert P.M., Fairley J.A. TSST-1+ *Staphylococcus aureus* in bullous pemphigoid. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2022. Vol. 142, № 4. P. 1032–1039.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.438>
43. Halling A.S., Fritz B.G., Gerner T., Rinnov M.R., Bay L., Knudgaard M.H., et al. Reduced skin microbiome diversity in infancy is associated with increased risk of atopic dermatitis in high-risk children. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2023. Vol. 143, № 10. P. 2030–2038. e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.03.1682>
44. Krzysiek J., Lesiak A., Szybka M., Michalak A., Pastuszek-Lewandoska D., Grzegorzczak J., et al. The role of heterodimer IL-17-A/F in atopic
- IL-13+ ILC2s in atopic dermatitis skin. *Allergy*. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.70077>
26. Naidoo K., Woods K., Pellefigues C., Cait A., O'Sullivan D., Gell K., et al. MR1-dependent immune surveillance of the skin contributes to pathogenesis and is a photobiological target of UV light therapy in a mouse model of atopic dermatitis. *Allergy*. 2021;76(10):3155–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14994>
27. Fania L., Moretta G., Antonelli F., Scala E., Abeni D., Albanesi C., et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: from pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(5):2684. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23052684>
28. Boesjes CM, Kamphuis E, de Graaf M, Spekhorst LS, Haec I, van der Gang LF, et al. Long-term effectiveness and reasons for discontinuation of dupilumab in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2024;160(10):1044–55. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.2517>
29. Silverberg JI, Wollenberg A, Reich A, Thaçi D, Legat FJ, Papp KA, et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ARCADIA 1 and ARCADIA 2): results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2024;404(10451):445–60. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01203-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01203-0)
30. Huang C, Zhuo F, Guo Y, Wang S, Zhang K, Li X, et al. Skin microbiota: pathogenic roles and implications in atopic dermatitis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2025;14:1518811. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1518811>
31. Kim HB, Alexander H, Um JY, Chung BY, Park CW, Flohr C. Skin microbiome dynamics in atopic dermatitis: understanding host-microbiome interactions. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2025;17(2):165–80. DOI: <https://doi.org/10.4168/air.2025.17.2.165>
32. Humeau M, Boniface K, Bodet C. Cytokine-mediated crosstalk between keratinocytes and T cells in atopic dermatitis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:801579. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.801579>
33. Demessant-Flavigny AL, Connétable S, Kerob D, Moreau M, Aguilar L, Wollenberg A. Skin microbiome dysbiosis and the role of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis in adults and children: a narrative review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2023;37(Suppl 5):3–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.19125>
34. Simpson EL, Schlievert PM, Yoshida T, Lussier S, Boguniewicz M, Hata T. Rapid reduction in *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis subjects following dupilumab treatment. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;152(5):1179–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.05.026>
35. Lee HJ, Kim M. Skin barrier function and the microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(21):13071. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232113071>
36. Schar Schmidt TC, Segre JA. Skin microbiome and dermatologic disorders. *The Journal of Clinical Investigation*. 2025;135(3):e184315. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI184315>
37. Choi Y, Park KY, Han HS, Lee MK, Seo SJ. Comparative analysis of cutaneous fungi in atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Annals of Dermatology*. 2022;34(2):118–24. DOI: <https://doi.org/10.5021/ad.2022.34.2.118>
38. Bjerre RD, Holm JB, Palleja A, Sølborg J, Skov L, Johansen JD. Skin dysbiosis in the microbiome in atopic dermatitis is site-specific and involves bacteria, fungus and virus. *BMC Microbiology*. 2021;21(1):256. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-021-02302-2>
39. Tham EH, Chia M, Riggioni C, Nagarajan N, Common JEA, Kong HH. The skin microbiome in pediatric atopic dermatitis and food allergy. *Allergy*. 2024;79(6):1470–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16044>
40. Beck LA, Cork MJ, Amagai M, De Benedetto A, Kabashima K, Hamilton JD. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *JID Innovations: Skin Science from Molecules to Population Health*. 2022;2(5):100131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100131>
41. Hrestak D, Matijašić M, Čipčić Paljetak H, Ledić Drvar D, Ljubojević Hadžavdić S, Perić M. Skin microbiota in atopic dermatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(7):3503. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073503>
42. Messingham KN, Cahill MP, Kilgore SH, Munjal A, Schlievert PM, Fairley JA. TSST-1+ *Staphylococcus aureus* in bullous pemphigoid. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(4):1032–9.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.438>
43. Halling AS, Fritz BG, Gerner T, Rinnov MR, Bay L, Knudgaard MH, et al. Reduced skin microbiome diversity in infancy is associated with increased risk of atopic dermatitis in high-risk children. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2023;143(10):2030–8.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2023.03.1682>
44. Krzysiek J, Lesiak A, Szybka M, Michalak A, Pastuszek-Lewandoska D, Grzegorzczak J, et al. The role of heterodimer IL-17-A/F in atopic

- dermatitis. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2022. Vol. 39, № 6. P. 1093–1100. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2022.122604>
45. Laska J., Tota M., Łacwik J., Sędek Ł., Gomułka K. IL-22 in atopic dermatitis. *Cells*. 2024; Vol. 13, № 16. P. 1398. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13161398>
46. Elizalde-Jiménez I.G., Ruiz-Hernández F.G., Carmona-Cruz S.A., Pastrana-Arellano E., Aquino-Andrade A., Romo-González C., et al. Global antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2024. Vol. 160, № 11. P. 1171–1181. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.3360>
47. Çetinarslan T., Kümper L., Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis: an update. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023. Vol. 10. P. 1159404. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1159404>
48. Dekkers C., Zuihoff N., Bakker D., Knol E., Wevers A., Touwslager W., et al. Tralokinumab treatment in adult atopic dermatitis patients: 28-week evaluation of clinical effectiveness, safety, serum proteins and total IgE levels. *Allergy*. 2025. Vol. 80, № 4. P. 1060–1073. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16414>
49. Müller S., Maintz L., Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024. Vol. 79, № 6. P. 1501–1515. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16009>
50. Kaushik A., Kest H., Sood M., Steussy B.W., Thieman C., Gupta S. Biofilm producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in humans: clinical implications and management. *Pathogens*. 2024. Vol. 13, № 1. P. 76. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13010076>
51. Wang Y., Wang B., Sun S., Wang Z. Mapping the relationship between atopic dermatitis and gut microbiota: a bibliometric analysis, 2014–2023. *Frontiers in Microbiology*. 2024. Vol. 15. P. 1400657. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1400657>
52. Jeskey J., Kurien C., Blunk H., Sehmi K., Areti S., Nguyen D., et al. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2024. Vol. 29, № 6. P. 587–603. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.6.587>
- dermatitis. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2022;39(6):1093–1100. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2022.122604>
45. Laska J., Tota M., Łacwik J., Sędek Ł., Gomułka K. IL-22 in atopic dermatitis. *Cells*. 2024;13(16):1398. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells13161398>
46. Elizalde-Jiménez IG, Ruiz-Hernández FG, Carmona-Cruz SA, Pastrana-Arellano E, Aquino-Andrade A, Romo-González C, et al. Global antimicrobial susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2024;160(11):1171–81. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.3360>
47. Çetinarslan T, Kümper L, Fölster-Holst R. The immunological and structural epidermal barrier dysfunction and skin microbiome in atopic dermatitis: an update. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2023;10:1159404. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1159404>
48. Dekkers C, Zuihoff N, Bakker D, Knol E, Wevers A, Touwslager W, et al. Tralokinumab treatment in adult atopic dermatitis patients: 28-week evaluation of clinical effectiveness, safety, serum proteins and total IgE levels. *Allergy*. 2025;80(4):1060–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16414>
49. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy*. 2024;79(6):1501–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.16009>
50. Kaushik A, Kest H, Sood M, Steussy BW, Thieman C, Gupta S. Biofilm producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in humans: clinical implications and management. *Pathogens*. 2024;13(1):76. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens13010076>
51. Wang Y, Wang B, Sun S, Wang Z. Mapping the relationship between atopic dermatitis and gut microbiota: a bibliometric analysis, 2014–2023. *Frontiers in Microbiology*. 2024;15:1400657. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1400657>
52. Jeskey J, Kurien C, Blunk H, Sehmi K, Areti S, Nguyen D, et al. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2024;29(6):587–603. DOI: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-29.6.587>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо зазначають, що обмеження цього наративного огляду зумовлені попередньо визначеними рамками тематики, часових меж аналізу та типів включених публікацій, а також доступністю релевантних джерел. Пошукова стратегія охоплювала електронні наукометричні бази PubMed і Scopus у межах визначеного періоду індексації. Відібрані дослідження відрізнялися за дизайном, розміром вибірок і методологічною якістю; у частині робіт не можна повністю виключити підвищений ризик упередженості, а міждослідницька гетерогенність підходів до оцінки генетичних, імунологічних і мікробіомних показників ускладнює порівняльність результатів. Це обмежує можливість кількісного узагальнення даних і знижує екстраполяцію отриманих висновків на інші популяції та клінічні фенотипи atopічного дерматиту. Для мінімізації потенційних джерел систематичної похибки використовували розширені комбінації ключових слів і логічних операторів, а також критичний якісний аналіз літератури з урахуванням актуальності та наукової значущості джерел.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними напрямками подальших досліджень є:

- розшифрування мультиомічних взаємодій між геномом, епігеномом, транскриптомом і мікробіомом шкіри для створення комплексних моделей патогенезу АД;
- ідентифікація нових біомаркерів для ранньої діагностики та прогнозування тяжкості перебігу;
- вивчення впливу епігенетичних змін під впливом факторів навколишнього середовища, зокрема забруднення, дієти та мікробного складу;
- розробка цільових імуномодуляторних терапій з мінімальними побічними ефектами;
- впровадження мікробіомно-орієнтованих стратегій, спрямованих на відновлення балансу між патогенними та комensальними мікроорганізмами.

Limitations of the study

The authors of the manuscript deliberately acknowledge that the limitations of this narrative review are determined by the predefined scope of the topic, the temporal boundaries of the analysis, the types of included publications, as well as the availability of relevant sources. The search strategy covered the electronic bibliographic databases PubMed and Scopus within a defined indexing period. The selected studies varied in design, sample size, and methodological quality; in some publications, an increased risk of bias cannot be completely excluded, while interstudy heterogeneity in approaches to the assessment of genetic, immunological, and microbiome-related parameters complicates the comparability of the results. This limits the possibility of quantitative data synthesis and reduces the extrapolation of the obtained findings to other populations and clinical phenotypes of atopic dermatitis. To minimize potential sources of systematic bias, extended combinations of keywords and logical operators were applied, along with a critical qualitative analysis of the literature, taking into account the relevance and scientific significance of the sources.

Prospects for further research

Promising directions for future research include:

- deciphering multi-omic interactions among the genome, epigenome, transcriptome, and skin microbiome to develop comprehensive models of AD pathogenesis;
- identifying novel biomarkers for early diagnosis and prediction of disease severity;
- investigating the impact of environmentally induced epigenetic modifications – particularly those associated with pollution, diet, and microbial composition;
- developing targeted immunomodulatory therapies with minimal adverse effects;
- implementing microbiome-oriented strategies aimed at restoring the balance between pathogenic and commensal microorganisms.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Conflict of interest

The authors state 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).

Ethics statement

The authors of the manuscript explicitly state that the preparation of this manuscript was based exclusively on openly published scientific sources. No identifiable patient data, primary clinical data, or results of original clinical or preclinical studies were used in this work. Therefore, approval from an institutional ethics committee was not required. The study was conducted in accordance with the principles of good scientific practice and relevant international ethical standards, including the recommendations of the Committee on Publication Ethics (COPE).

Використання штучного інтелекту

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

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript explicitly declare that no generative artificial intelligence tools or services were used during the conduct of the study or the preparation of this manuscript for any of the tasks defined 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.

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.

Data availability statement

The authors of the manuscript explicitly state that primary medical documentation (including medical records, outpatient charts, examination protocols, and laboratory or instrumental test results of individual patients) as well as statistical databases were not used in this study. All statements and generalizations are supported by references to original sources available through open access or scientific library resources. Additional materials related to the source selection process or further methodological details may be provided by the corresponding author upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Робота виконана без зовнішньої фінансової підтримки.

Funding information

No external funding was received for this study.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Мельник Тетяна Вікторівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», асистент кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: tetianamnk@gmail.com

тел.: +38 (097) 704-48-04

Внесок автора: дизайн дослідження, інтерпретація результатів, формування висновків.

Першин Микита Юрійович – здобувач вищої освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;

е-mail: s012172@vnm.edu.ua

тел.: +38 (066) 407-31-30

Внесок автора: аналіз результатів, написання статті, підготовка статті до друку.

Melnyk Tetiana Viktoriivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Assistant Professor of the Department of Dermatovenereology with Postgraduate Course of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pyrohova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: tetianamnk@gmail.com

тел.: +38 (097) 704-48-04

Author's contribution: study design, interpretation of results, formulation of conclusions.

Pershyn Mykyta Yuriiovych – Student of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pyrohova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

е-mail: s012172@vnm.edu.ua

тел.: +38 (066) 407-31-30

Author's contribution: data analysis, manuscript writing, preparation of the article for publication.

Тварковська Анна Андріївна – здобувач вищої освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Україна, 21018;
e-mail: s012208@vnmu.edu.ua
тел.: +38 (067) 590-22-10

Внесок автора: пошук і відбір матеріалів, написання статті.

Тварковська Оксана Володимирівна – молодший науковий співробітник науково-інформаційного відділення наукового центру Харківського національного університету Повітряних Сил імені Івана Кожедуба Міністерства оборони України; вул. Сумська, буд. 77/79, м. Харків, Україна, 61023;
e-mail: ksutvarkovska@gmail.com
тел.: +38 (063) 225-63-24

Внесок автора: ідея, гіпотеза, підготовка статті до друку.

Tvarkovska Anna Andriivna – Student of the National Pirogov Memorial Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 56 Pyrohova Str., Vinnytsya, Ukraine, 21018;

e-mail: s012208@vnmu.edu.ua
tel.: +38 (067) 590-22-10

Author's contribution: literature search and selection, manuscript writing.

Tvarkovska Oksana Volodymyrivna – Junior Research Fellow, Scientific and Information Department, Research Center of the Air Force Ivan Kozhedub Kharkiv National Air Force University of the Ministry of Defence of Ukraine, 77/79 Sumska Str., Kharkiv, Ukraine, 61023;

e-mail: ksutvarkovska@gmail.com
tel.: +38 (063) 225-63-24

Author's contribution: concept development, hypothesis formulation, manuscript preparation for publication.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.09.2025

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/10.26565/3083-5615-2025-16-08>
УДК: 616.9:616.8



OPEN ACCESS

Ретроспективний аналіз клінічного випадку дерматополіміозиту з антисинтетазним синдромом та гіпотиреоїдною міопатією

Лук'яненко Т.В.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0009-0002-6622-0279>, e-mail: lukyantv@ukr.net
Тесленко А.О.^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0000-2280-2598>, e-mail: teslenkoan7@gmail.com

¹Медичний центр «ОН Клінік», Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13»

Харківської міської ради, Харків, Україна

³Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

⁴Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Retrospective analysis of clinical case of dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome and hypothyroid myopathy

Lukianenko T.V.^{1,2,3}, <https://orcid.org/0009-0002-6622-0279>, e-mail: lukyantv@ukr.net
Teslenko A.O.^{2,4}, <https://orcid.org/0009-0000-2280-2598>, e-mail: teslenkoan7@gmail.com

¹«ON Clinic» Kharkiv Medical Center, Kharkiv, Ukraine

²Municipal non-commercial institution «Kharkiv city clinical hospital No13»
of Kharkiv regional council, Kharkiv, Ukraine

³State Organisation «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

⁴V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

дерматополіміозит, гіпотиреоїдна міопатія, імуноопосередкована патологія, замісна гормональна терапія, цитостатична терапія при запальній міопатії.

Для кореспонденції:

Лук'яненко Тетяна Василівна
Комунальне некомерційне підприємство «Міська клінічна лікарня № 13»
Харківської міської ради, терапевтичне відділення;
просп. Аерокосмічний, буд. 137, м. Харків, Україна, 61124;
e-mail: lukyantv@ukr.net

© Лук'яненко Т.В., Тесленко А.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Своєчасне встановлення діагнозу має важливе значення для якості життя пацієнта та попереджує серйозні ускладнення із урахуванням наявності коморбідного перебігу кількох захворювань у пацієнта. Попри певну схожість описаних патологій, їхній перебіг у дебюті захворювання має характерні відмінності, які повинні бути враховані при призначенні терапії.

Біль у м'язах може бути спричинений багатьма факторами, може бути проявом різних захворювань: від інфекційних, ендокринологічних, ревматологічних та ін. Міопатії мають певні відмінності при різних патологіях та погіршують якість життя пацієнта. Своєчасне встановлення діагнозу має важливе значення для попередження серйозних ускладнень, особливо із урахуванням коморбідного перебігу кількох захворювань у пацієнта. Прогноз щодо працездатності є несприятливим. Зазвичай хворі є інвалідами II або I групи. Якість життя залежить від систематичного тривалого лікування, але в цілому прогноз несприятливий.

Мета роботи – описати клінічний випадок дерматополіміозиту із антисинтетазним синдромом на тлі гіпотиреоїдної міопатії при аутоімунному тиреоїдиті.

Матеріали та методи. Було проведено ретроспективний аналіз даних пацієнта з коморбідним перебігом дерматополіміозиту з антисинтетазним синдромом на тлі гіпотиреоїдної міопатії. Дослідження проводилось з використанням таких методів: збирання скарг та анамнезу хворого, даних об'єктивного огляду, інструментальних і лабораторних методів дослідження, консультацій суміжних спеціалістів (ендокринолога, гематолога, гастроентеролога).

Результати. Описано клінічний випадок пацієнтки І., 31 року, з первинними проявами поліартриту. Подальші обстеження (високі рівні креатинфосфокінази, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, капіляроскопії дозволили встановити остаточний діагноз: дерматополіміозит із антисинтетазним синдромом на тлі гіпотиреоїдної міопатії при аутоімунному тиреоїдиті. Відповідно до рекомендацій Американського коледжу ревматології/Європейської ліги проти ревматизму була призначена комбінована терапія (замісна терапія тиреоїдними гормонами та мікофенолату мофетил), яка привела до клініко-лабораторної ремісії та покращення якості життя пацієнтки.

Висновки. Клінічний випадок підтверджує складність та демонструє важливість врахування коморбідного перебігу запальних і ендокринних міопатій. Своєчасна комплексна діагностика та лікування забезпечують покращення клінічного стану та якості життя пацієнта.

Для цитування:

Лук'яненко Т.В., Тесленко А.О. Ретроспективний аналіз клінічного випадку дерматополіміозиту з антисинтетазним синдромом та гіпотиреоїдною міопатією. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 288–304. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-08>

Keywords:

dermatomyositis, hypothyroid myopathy, immune-mediated pathology, hormone replacement therapy, cytostatic therapy for inflammatory myopathy.

For correspondence:

Lukianenko Tetiana Vasylivna
Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital No. 13» of the Kharkiv City Council, Therapeutic Department; 137 Aerokosmichny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61124;
e-mail: lukyantv@ukr.net

© Lukianenko T.V., Teslenko A.O., 2025

ABSTRACT

Background. Timely diagnosis is important for the patient's quality of life and prevents serious complications, taking into account the presence of comorbidities in the patient. Despite certain similarities

Muscle pain can be caused by many factors and can be a manifestation of various diseases: infectious, endocrinological, rheumatological, etc. Myopathies have certain differences in different pathologies and impair the patient's quality of life. Timely diagnosis is important for preventing serious complications, especially considering the comorbid course of several diseases in a patient. The prognosis for working capacity depends on systematic long-term treatment. Overall, the prognosis is unfavorable. Usually, patients are disabled in group II or even group I. Quality of life depends on systematic long-term treatment. Overall, the prognosis is unfavorable.

Purpose – to describe a clinical case of dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome against the background of hypothyroid myopathy in autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. A retrospective analysis of data from a patient with comorbid dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome against the background of hypothyroid myopathy was performed. The study was conducted using the following methods: collection of complaints and medical history of the patient, objective examination data, instrumental and laboratory examination methods, consultations with related specialists (endocrinologist, hematologist, gastroenterologist).

Results. A clinical case of a 31-year-old female patient with primary manifestations of polyarthritis is described. Further examinations (high levels of Creatine Phosphokinase, Aspartate Aminotransferase, alanine aminotransferase-positive autoantibodies, data of electroneuromyography, capillaroscopy) The final diagnosis was dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome against a background of hypothyroid myopathy in autoimmune thyroiditis. In accordance with the American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism recommendations, combination therapy (thyroid hormone replacement therapy and mycophenolate mofetil) was prescribed, which led to clinical and laboratory remission and improved the patient's quality of life.

Conclusions. This clinical case confirms the complexity and demonstrates the importance of considering the comorbid course of inflammatory and endocrine myopathies. Timely comprehensive diagnosis and treatment ensure improvement in the patient's clinical condition and quality of life.

For citation:

Lukianenko TV, Teslenko AO. Retrospective analysis of clinical case of dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome and hypothyroid myopathy. *Karazin Immunological Journal*. 2025;8(2(16)):288–304. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-08>

ВСТУП

Ідіопатичні запальні міопатії (ІЗМ) – це гетерогенна група системних захворювань із ураженням м'язів, що характеризується пошкодженням поперечно-смугастої мускулатури, а в окремих випадках – і шкірних покривів. Це зумовлює розвиток м'язової слабкості, підвищення рівня м'язово-специфічних ферментів у крові, появу ознак запалення за результатами біопсії, а також формування специфічної органної патології. За відсутності своєчасного лікування такі зміни можуть призводити до істотного зниження якості життя пацієнта та інвалідизації [1, 2].

Розрізняють дерматоіозит (ДМ) (класичний, ювенільний і аміопатичний), поліміозит (ПМ) (класичний та оверлап-міозит), некротизувальний аутоімунний міозит/міопатія (НАМ), спорадичний міозит із включеннями (СМЗВ). Диференційна діагностика складна, але має значення для прогнозу та відповіді на терапію [3].

Із патогенетичної точки зору, ІЗМ є аутоімунними захворюваннями, що розвиваються внаслідок аномальної активації цитотоксичних Т-лімфоцитів

INTRODUCTION

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are a heterogeneous group of systemic diseases affecting muscles, characterized by damage to striated muscles and, in some cases, skin. This leads to the development of muscle weakness, increased levels of muscle-specific enzymes in the blood, signs of inflammation on biopsy, and the formation of specific organ pathology. In the absence of timely treatment, these changes can lead to a significant reduction in the patient's quality of life and disability [1, 2].

There are several types of dermatomyositis (DM) (classical, juvenile, and amyopathic), polymyositis (PM) (classic and overlap myositis), necrotizing autoimmune myositis/myopathy (NAM), and sporadic inclusion body myositis (SIBM). Differential diagnosis is difficult but important for prognosis and response to therapy [3].

From a pathogenetic point of view, IIM are autoimmune diseases that develop as a result of abnormal activation of cytotoxic T lymphocytes (CD8⁺ cells) and macrophages against muscle antigens. Extracellular expression

(CD8⁺ клітин) та макрофагів проти м'язових антигенів. Важливу роль відіграє також позаклітинна експресія молекул головного комплексу гістосумісності класу I (HLA-I) у скелетних м'язах, яка призводить до ушкодження ендомізю. У формуванні рабдоміолізу ключову роль відіграють інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин (ФНП). Найбільш обґрунтованою на сьогодні вважається вірусно-імуно-генетична теорія етіопатогенезу ІЗМ. На її користь свідчать виявлення цитоплазматичних включень (наприклад, нуклеопротейнів вірусу Коксаки, вірусу гепатиту С тощо), генетичні дефекти (зокрема, порушення в гені, що кодує другий компонент комплексу), наявність у пацієнтів антинуклеарних антитіл, гіпокомплементації, а також вплив певних медикаментів (гідралазин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, статини) і паранеопластичних процесів. Захворювання розвивається частіше у жінок, переважно після 45 років [4].

На сьогодні для діагностики ІЗМ застосовують класифікаційні критерії, розроблені у 2017 році робочою групою Американського коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [5].

Клінічно ІЗМ характеризуються переважним ураженням проксимальних м'язових груп. В окремих випадках, зокрема при СМЗВ або у задавлених та нелікованих формах ПМ, ДМ та НАМ, можливе ураження дистальних м'язів. Патологічний процес також може охоплювати розгиначі шиї (симптом «падаючої голови»), м'язи глотки (що зумовлює дисфагію), а у тяжких випадках – дихальну мускулатуру. Позам'язові прояви зустрічаються при всіх підтипах ІЗМ і можуть включати гарячку, поліартралгії, феномен Рейно, а також ураження серця (аритмії, шлуночкова дисфункція) та легень [6, 7].

Типовими шкірними ознаками є еритематозний фоточутливий висип на шиї, спині і плечах (симптом «шалі»); пурпурова лицьова еритема з ураженням повік (геліотропний висип), що часто супроводжується періорбітальним набряком; еритематозно-папульозна ліхеноїдна луската висипка над суглобами (папули Готтрона); почервоніння, лущення і гіперкератоз дорсальної та вентральної поверхні рук (симптом «рук механіка»). Рідше висип локалізується у зоні декольте (V-знак) та долонь (зворотні папули Готтрона). Додаткові дерматологічні прояви включають розширення капілярних петель на нігтьовому ложі, навколонигтьові телеангіектазії, гіпертрофію кутикули, інфаркти навколо нігтьового ложа, петехії, сітчасте ліведо, гіперкератоз, фотодерматит, панікуліт. Характерною ознакою є ураження білянігтьового ложа та «рук механіка» найчастіше зустрічаються при антисинтетазному синдромі, також частим симптомом є синдром Рейно (рис. 1–10) [8].

Важливим клінічним аспектом є те, що будь-яке системне захворювання може супроводжуватися розвитком інших аутоімунних процесів. У контексті ревматичних захворювань поширеним коморбідним станом є аутоімунний тиреоїдит із розвитком гіпофункції щитоподібної залози. Відомо, що низка ендокринологічних порушень асоціюється з розвитком міопатій, серед яких найхарактернішою є гіпотиреоїдна міопатія (ГТМ). Вона часто виникає на тлі первинного (аутоімунного) гіпотиреозу і діагностується у 30–80 % пацієнтів із цією патологією.

Пацієнти з ГТМ зазвичай скаржаться на м'язову слабкість або скутість, тривалу крепатуру після

of class I major histocompatibility complex (HLA-I) molecules in skeletal muscles also plays an important role, leading to damage to the endomysium. Interleukins and tumor necrosis factor (TNF) play a key role in the formation of rhabdomyolysis. The most reasonable theory of the etiopathogenesis of IIM today is the viral-immune-genetic theory. It is supported by the detection of cytoplasmic inclusions (e.g., Coxsackie virus nucleoproteins, hepatitis C virus, etc.), genetic defects (in particular, abnormalities in the gene encoding the second component of complement), the presence of antinuclear antibodies and hypocomplementemia in patients, as well as the influence of certain medications (hydralazine, angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins) and paraneoplastic processes. The disease develops more often in women, mainly after the age of 45 [4].

Currently, classification criteria developed in 2017 by a working group of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) are used to diagnose FM [5].

Clinically, FM is characterized by predominant involvement of proximal muscle groups. In some cases, particularly in SIBM or in neglected and untreated forms of PM, DM, and NAM, distal muscles may be affected. The pathological process may also involve the neck extensors (the «drooping head» symptom), the pharyngeal muscles (causing dysphagia), and in severe cases, the respiratory muscles. Extramuscular manifestations occur in all subtypes of IIM and may include fever, polyarthralgia, Raynaud's phenomenon, as well as heart (arrhythmias, ventricular dysfunction) and lung involvement [6, 7].

Typical skin symptoms include: erythematous photosensitive rash on the neck, back, and shoulders (the «shawl» symptom); purplish facial erythema with eyelid involvement (heliotrope rash), often accompanied by periorbital edema; erythematous-papular lichenoid scaly rash over the joints (Gottron's papules); redness, peeling, and hyperkeratosis of the dorsal and ventral surfaces of the hands (mechanic's hands symptom). Less commonly, the rash is localized in the décolleté area (V-sign) and palms (reverse Gottron's papules). Additional dermatological manifestations include dilation of capillary loops on the nail bed, periungual telangiectasia, cuticle hypertrophy, infarcts around the nail bed, petechiae, reticular livedo, hyperkeratosis, photodermatitis, and panniculitis. A characteristic feature is damage to the nail bed and «mechanic's hands,» which are most common in antisynthetase syndrome. Raynaud's syndrome is also a common symptom. (Fig. 1–10) [8].

An important clinical aspect is that any systemic disease may be accompanied by the development of other autoimmune processes. In the context of rheumatic diseases, a common comorbid condition is autoimmune thyroiditis with the development of thyroid hypofunction. It is known that a number of endocrine disorders are associated with the development of myopathies, the most common of which is hypothyroid myopathy (HTM). It often occurs against the background of primary (autoimmune) hypothyroidism and is diagnosed in 30–80% of patients with this pathology.

Patients with HTM usually complain of muscle weakness or stiffness, prolonged stiffness after short-term physical work, and cramps. This type of HTM most often affects the shoulder and pelvic girdles and the muscles of the proximal limbs. The musculature in these patients is pronounced, due to constant muscle



Рис. 1 Симптом «шалі»
Fig. 1 Symptom of «shal»



Рис. 2. Еритема обличчя, періорбітальний набряк
Fig. 2. Facial erythema and heliotropic rash with periorbital edema

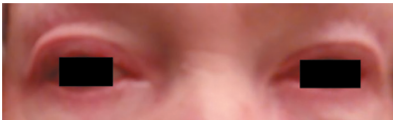


Рис. 3. Геліотропний висип з періорбітальним набряком
Fig. 3. Facial erythema and heliotropic rash with periorbital edema



Рис. 4. Папули Готтрона
Fig. 4. Gottron's papules



Рис. 5. Папули Готтрона
Fig. 5. Gottron's papules



Рис. 6. Зворотні папули Готтрона
Fig. 6. Reverse Gottron's papules



Рис. 7. Ураження білянігтьового ложа
Fig. 7. Lesions of the periungual bed

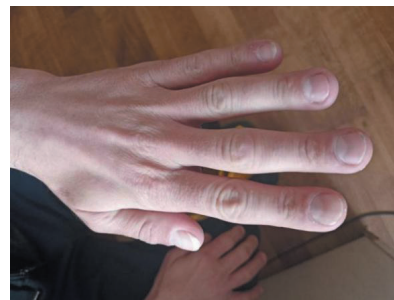


Рис. 8. «Руки механіка»
Fig. 8. «Mechanic's hands»



Рис. 9. Синдром Рейно: ангіоспастична стадія
Fig. 9. Raynaud's syndrome: angiospastic stage



Рис. 10. Синдром Рейно, ангіопаралітична стадія
Fig. 10. Raynaud's syndrome: angioparalytic stage

короткочасної фізичної роботи, крампи. Цей тип ГТМ найчастіше вражає плечовий та тазовий пояс, мускулатуру проксимальних відділів кінцівок. Рельєф мускулатури у цих пацієнтів виражений, зумовлений постійним скороченням м'язів та його псевдогіпертрофією. Частіше спостерігається у жінок, може виникати в усіх вікових групах. Для ГТМ характерне підвищення рівнів креатинкінази та інших м'язових ферментів, а електроміографія демонструє розсіяні низькоамплітудні потенціали рухових одиниць у уражених м'язах. Біопсія м'язової тканини виявляє волокна різного калібру з переважанням атрофії волокон І типу, збільшенням інтерстиціальної сполучної тканини, що пов'язано з гіпотиреозом і накопиченням аномального глікогену.

Крім того, для первинного гіпотиреозу характерні типові порушення ліпідного обміну, зокрема гіперхолестеринемія, яка зумовлена пригніченням катаболізму холестерину, при збереженні нормального рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Своєчасне лікування із застосуванням тиреоїдних гормонів сприяє істотному покращенню клінічного стану та поступовій регресії патологічних змін. Проте клінічна маніфестація ГТМ може бути варіабельною та залежить від особливостей перебігу основного ендокринного захворювання [9–11].

Мета роботи – описати клінічний випадок дерматополіміозиту із антисинтетазним синдромом на тлі гіпотиреоїдної міопатії при аутоімунному тиреоїдиті.

contraction and pseudohypertrophy. It is more common in women, although it can occur in all age groups. HTM is characterized by elevated levels of creatine kinase and other muscle enzymes, and electromyography shows scattered low-amplitude potentials of motor units in the affected muscles. Muscle tissue biopsy reveals fibers of varying caliber with a predominance of type I fiber atrophy and an increase in interstitial connective tissue associated with hypothyroidism and abnormal glycogen accumulation.

In addition, primary hypothyroidism is characterized by typical lipid metabolism disorders, in particular hypercholesterolemia, which is caused by the suppression of cholesterol catabolism, while maintaining normal levels of high-density lipoproteins (HDL). Timely treatment with thyroid hormones contributes to a significant improvement in clinical condition and gradual regression of pathological changes. However, the clinical manifestation of HMT can be variable and depends on the characteristics of the underlying endocrine disease [9–11].

Objective – to describe a clinical case of dermatopolymyositis with antisynthetase syndrome against the background of hypothyroid myopathy in autoimmune thyroiditis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

Було проведено ретроспективний аналіз історії хвороби пацієнтки І., 31 року, яка спостерігалась в «Он Клінік» з 09.06.2023 р. по теперішній час. Проводилось зіставлення клінічної презентації із класифікаційними критеріями ACR/EULAR від 2017 року. Диференційний діагноз проводився з іншими системними захворюваннями сполучної тканини (системним червоним вовчаком (СЧВ), хворобою Шегрена (ХШ), ревматоїдним артритом (РА), системною склеродермією (СС), змішаним захворюванням сполучної тканини (ЗЗСТ), вузликовим поліартеріитом) та враховані прояви міопатії, зважаючи на супутню ендокринологічну патологію у даної пацієнтки.

Дослідження проводилось з використанням таких методів: збирання скарг та анамнезу, даних об'єктивного огляду, інструментальних (ультразвукового дослідження органів черевної порожнини, малого таза, щитоподібної залози, грудної залози, серця, ліктьового суглоба; комп'ютерної томографії та рентгенографії органів грудної клітки; рентгенографії кисті; еластографії; електрокардіограми; електронейроміографії; капіляроскопії; спірометрії) і лабораторних методів дослідження (загального аналізу крові та сечі; біохімічного аналізу крові: визначення рівнів трансфераз (аспартат-/аланінамінотрансфераз, гамаглутаматамінотрансферази), креатинфосфокінази, білірубину (загального, прямого, непрямого), загального білка, альбуміну, сечовини, креатиніну, сечової кислоти, лужної фосфатази, глюкози крові; ліпідограми; вітаміну D; рівнів ТТГ, Т3, Т4; С-реактивного білка, антинуклеарних антитіл, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, ревматоїдного фактора; маркерів вірусних гепатитів; імунологічних маркерів IgG SS-A/Ro, U1-RNP, Jo-1, CENP), консультацій суміжних спеціалістів (ендокринолога, гематолога, гастроентеролога).

A retrospective analysis was performed of the medical history of patient I., 31 years old, who was observed at On Clinic from June 9, 2023, to the present. The clinical presentation was compared with the 2017 ACR/EULAR classification criteria. A differential diagnosis was made with other systemic connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus (SLE), Sjögren's syndrome (SS), rheumatoid arthritis (RA), systemic scleroderma (SSc), mixed connective tissue disease (MCTD), polyarteritis nodosa) and manifestations of myopathy were taken into account, given the concomitant endocrinological pathology in this patient.

The study was conducted using the following methods: collection of complaints and patient history, objective examination data, instrumental examination (ultrasound examination of the abdominal cavity, small pelvis, thyroid gland, mammary gland, heart, elbow joint; computed tomography and X-ray of the chest organs; X-ray of the hand; elastography; electrocardiogram; electroneuromyography; capillaroscopy; spirometry) and laboratory methods (complete blood count and urinalysis; blood biochemistry: determination of transferase levels (aspartate/alanine aminotransferases, gamma-glutamate aminotransferase), creatine kinase, bilirubin (total, direct, indirect), total protein, albumin, urea, creatinine, uric acid, alkaline phosphatase, blood glucose; lipid profile; vitamin D; levels of TSH, T3, T4; C-reactive protein, antinuclear antibodies, antibodies to cyclic citrullinated peptide, rheumatoid factor; markers of viral hepatitis; immunological markers IgG SS-A/Ro, U1-RNP, Jo-1, CENP), consultations with related specialists (endocrinologist, hematologist, gastroenterologist).

РЕЗУЛЬТАТИ

Первинними проявами захворювання у пацієнтки І., 31 р., були біль, набряк у плечових, ліктьових, променево-зап'ясткових, колінних, гомілковостопних, плесно-фалангових, проксимальних міжфалангових суглобах кистей та стоп, більше у вранішні години. Біль у м'язах турбував, переважно, у плечовому та тазовому поясі, стало важко підіймати руки та підніматися сходами (в кульшових суглобах), а також, після короткочасної гри у волейбол турбувала крепатура у м'язах, біль та напруга у руках та ногах, іноді – мимовільні скорочення окремих м'язів гомілок і стоп до декількох секунд, також відзначала слабкість у м'язах передпліччя та гомілок. Виражена слабкість та втомлюваність, рожево-гірчичний висип у носогубних складках, періодично побіління та посиніння пальців кистей (рис. 11, 12).

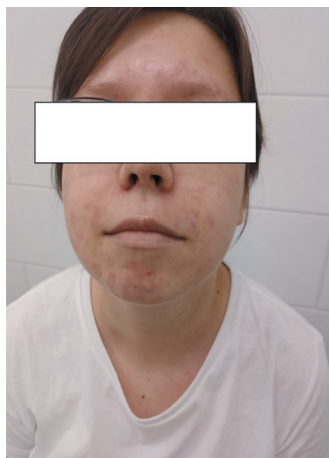


Рис. 11. Висип на носогубних складках та осередки гіперпігментації на шкірі обличчя
Fig. 11. Rash on the nasolabial folds and areas of hyperpigmentation on the skin of the face

Анамнестично початок захворювання відносить до початку жовтня 2022 року, коли помітила появу болю у плечових, ліктьових, променево-зап'ясткових, колінних, гомілковостопних, плесно-фалангових та проксимальних міжфалангових суглобах кистей і стоп, відчуття ранкової скруті, вираженої загальної слабкості, швидкої втомлюваності. Зверталась до сімейного лікаря та ревматолога, проводилась диференційна діагностика між дебютом реактивного артриту нез'ясованого генезу, ревматоїдним артритом, хворобою Стілла, системними захворюваннями сполучної тканини та синдромом лихоманки нез'ясованого генезу. Первинно був встановлений діагноз: ревматоїдний артрит, активна фаза високого ступеня активності за DAS-28 5,4, серонегативний за РФ та серопозитивний за АССР, з переважним ураженням дрібних суглобів кистей, променево-зап'ясткових, суглобів стоп, колінних суглобів, рентгенологічно 0 ст., ПФС І ст.

Пацієнтці було проведено лабораторні методичні дослідження: С-реактивний білок (СРБ) від 07.12.2022 р. 8,29 мг/дл (норма (N) 0-5), антистрептолизин-О (АСЛО) 161 МО/мл (N < 200), ревматоїдний фактор (РФ) 12,4 МО/мл (N < 14), позитивні антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду (АССР) 9,65 Од/мл (N > 4); позитивні антиінуклеарні антитіла (АНА) від 13.12.2022 р. 3,7 (> 1,2 – позитивні), поверхневий

RESULTS

The primary manifestations of the disease in patient I., 31 years old, were pain and swelling in the shoulder, elbow, wrist, knee, ankle, metatarsophalangeal, and proximal interphalangeal joints of the hands and feet, more so in the morning hours. Muscle pain was mainly felt in the shoulder and pelvic girdles, it became difficult to raise her arms and climb stairs (in the hip joints), and after a short game of volleyball, she experienced muscle stiffness, pain, and tension in her arms and legs, sometimes involuntary contractions of individual muscles of the lower legs and feet lasting up to several seconds, but also weakness in the muscles of the forearms and lower legs. She experienced pronounced weakness and fatigue, a pinkish-mustard rash in the nasolabial folds, and periodic whitening and blue discoloration of the fingers (Fig. 11, 12).



Рис. 12. Висип та осередки гіперпігментації на шкірі шиї
Fig. 12. Rash areas of hyperpigmentation on the skin of the neck

Anamnestically, the onset of the disease dates back to early October 2022, when she noticed pain in the shoulder, elbow, wrist, knee, ankle, metatarsophalangeal, and proximal interphalangeal joints of the hands and feet, a feeling of morning stiffness, pronounced general weakness, and rapid fatigue. She consulted her family doctor and a rheumatologist, who conducted a differential diagnosis between the onset of reactive arthritis of unknown origin, rheumatoid arthritis, Still's disease, systemic connective tissue diseases, and fever syndrome of unknown origin. The initial diagnosis was rheumatoid arthritis, active phase, high activity according to DAS-28 5.4, seronegative for RF and seropositive for ACCP, with predominant involvement of the small joints of the hands, wrists, feet, knee joints, radiographically 0 degrees, joint dysfunction grade I.

The patient underwent laboratory tests: C-reactive protein (CRP) on December 7, 2022, was 8.29 mg/dL (normal range (N) 0-5), antistreptolysin-O (ASLO) was 161 mU/mL (N < 200), rheumatoid factor (RF) 12.4 IU/mL (N < 14), positive antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) 9.65 U/mL (N > 4); positive antinuclear antibodies (ANA) from 13.12.2022 3.7 (> 1.2 – positive), hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core antigen (HBcAg), antibodies to hepatitis C virus (HCV), Wassermann reaction (RW) – negative. Chlamydia

антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), ядерний антиген вірусу гепатиту В (HBcAg), антитіла до вірусу гепатиту С (HCV), реакція Вассермана (RW) – негативні. Chlamydia trachomatis методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – не виявлено. У біохімічному аналізі крові від 27.12.2022 р. рівень креатинфосфокінази (КФК) 3978 Од/л (N: 26,0-192,0), аспартатамінотрансферази (АСТ) 179 Од/л (N: < 35), аланінамінотрансферази (АЛТ) 222 Од/л (N: < 35), ANA 1:3200 (N: < 1:100), тип світіння гранулярний. Антитіла до розчинного антигену А (SS-A)/Ro-антигени (SS-A/Ro), імуноглобулін класу G (IgG) 69 Од/мл., антитіла до рибонуклеопроїну U1 (U1-RNP), IgG 72 Од/мл., антитіла до гістидил-тРНК-синтетази (Jo-1), IgG 95 Од/мл., антитіла до білків центромери (CENP) IgG 7 Од/мл (N: негативні). Пакет «Паразитарний» від 03.01.2023 р. негативний. Проведено інструментальні методи діагностики, зокрема, рентгенографію кистей (21.12.2022 р.): ознаки поліартриту (ревматоїдного?) І–ІІ ст. обох кистей, неерозивна форма; поліостеоартроз обох кистей з кістоподібною перебудовою. Комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки (ОГК) (21.12.2022 р.): базальний пневмофіброз, лімфаденопатія пахвова. Ультразвукове дослідження (УЗД): органів черевної порожнини (ОЧП) (16.11.2022 р.) – ознаки капілярної гемангіоми лівої частки печінки, незначної гепатомегалії, поліпу жовчного міхура; органів малого таза (ОМТ) (09.01.2023 р.) – без патологій, стан відповідає прийому комбінованих оральних контрацептивів; щитоподібної залози (12.01.2023 р.) – ознаки дифузної неоднорідності структури щитоподібної залози (тиреоїдит?). Пацієнтка була консультована ендокринологом, встановлено діагноз аутоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом, призначено замісну терапію L-тироксинам 75 мг 1 раз на день натщесерце та рекомендовано контроль гормонів щитоподібної залози в динаміці (табл. 4).

За даними езофагогастродуоденоскопії (ЕФДС) (25.01.2023 р.): ознаки формування ковзної хітальної киля, езофагіт В ст (LA), еритематозна гастродуоденопатія. 31.01.2023 р. було повторно проведено УЗД ОЧП, виявлено ознаки гемангіоми печінки, незначно вираженої гепатомегалії, помірної неоднорідності структури паренхіми печінки та підшлункової залози, поліпу, перетяжки та перегику жовчного міхура, значна пневматизація кишківника. Показники імпульсно-хвильової еластометрії печінки відповідають F0-F1 стадії фіброзу. УЗД грудних залоз (31.02.2023 р.) з ознаками (змішаної) мастопатії; еластографія грудних залоз без патологій. Спірометрія (25.03.2023 р.) без патологій. Електрокардіограма (ЕКГ) (25.03.2023 р.) ритм синусовий, правильний, частота серцевих скорочень (ЧСС) 88 за хв., порушення реполяризації лівого шлуночка (ЛШ).

Діагноз РА було залишено без змін. Була призначена терапія: метотрексат у дозі 10 мг на тиждень та фолієва кислота 5 мг на тиждень. Призначено лікування – протизапальна терапія медролом 16 мг на добу. Рекомендована консультація гастроентеролога з огляду на високий рівень АЛТ та АСТ у біохімічному аналізі крові від 27.12.2022 р., структурні зміни за даними УЗД та еластографії, та гематолога з огляду на лімфаденопатію за даними КТ ОГК від 21.12.2022 р. та наявності метамієлоцитів у клінічних аналізах крові (13.12.2022 р., 25.01.2023 р.). Консультована гематологом (02.07.2023 р.) – патологій не виявлено.

trachomatis by polymerase chain reaction (PCR) – not detected. In a biochemical blood test dated 12/27/2022, creatin kinase (CK) level was 3978 U/L (N: 26.0–192.0), aspartate aminotransferase (AST) was 179 U/L (N: < 35), alanine aminotransferase (ALT) was 222 U/L (N: < 35), ANA was 1:3200 (N: < 1:100), and the type of fluorescence was granular. Antibodies to soluble antigen A (SS-A)/Ro antigens (SS-A/Ro), immunoglobulin class G (IgG) 69 U/ml, antibodies to ribonucleoprotein U1 (U1-RNP), IgG 72 U/ml, antibodies to histidyl-tRNA synthetase (Jo-1), IgG 95 U/ml, antibodies to centromere proteins (CENP) IgG 7 U/ml (N: negative). Parasitic package dated 03.01.2023 negative. Instrumental diagnostic methods were performed, in particular, X-ray of the hands (21.12.2022): signs of polyarthritis (rheumatoid?) I–II degree of both hands, non-erosive form; polyosteoarthritis of both hands with cystic remodeling. Computed tomography (CT) of the chest organs (21.12.2022): basal pneumofibrosis, axillary lymphadenopathy. Ultrasound examination (US): abdominal organs (AO) (16.11.2022) – signs of capillary hemangioma of the left lobe of the liver, slight hepatomegaly, gallbladder polyp; pelvic organs (PCO) (09.01.2023) – no pathologies, condition consistent with combined oral contraceptive use; thyroid gland (12.01.2023) – signs of diffuse heterogeneity of the thyroid gland structure (thyroiditis?). The patient was consulted by an endocrinologist, diagnosed with autoimmune thyroiditis with hypothyroidism, prescribed replacement therapy with L-thyroxine 75 mg once a day on an empty stomach, and recommended to monitor thyroid hormones dynamically (Tab. 4.).

According to esophagogastroduodenoscopy (EFDS) (January 25, 2023): signs of sliding hiatal hernia formation, esophagitis B (LA), erythematous gastroduodenopathy. On January 31, 2023 An ultrasound scan of the abdominal cavity was repeated, revealing signs of liver hemangioma, mild hepatomegaly, moderate heterogeneity of the liver and pancreas parenchyma, polyp, constriction and kink of the gallbladder, and significant pneumatization of the intestine. The results of pulse wave elastometry of the liver correspond to stage F0-F1 fibrosis. Ultrasound of the mammary glands (February 31, 2023) showed signs of (mixed) mastopathy; elastography of the mammary glands showed no pathologies. Spirometry (March 25, 2023) without pathologies. Electrocardiogram (ECG) (March 25, 2023) sinus rhythm, regular, heart rate (HR) 88 per minute, left ventricular (LV) repolarization disorder.

The RA diagnosis remained unchanged. Treatment was prescribed: methotrexate at a dose of 10 mg per week and folic acid at 5 mg per week. Anti-inflammatory therapy with medrol 16 mg per day was prescribed. A consultation with a gastroenterologist was recommended due to high ALT and AST levels in the biochemical blood test dated December 27, 2022, structural changes according to ultrasound and elastography data, and a hematologist due to lymphadenopathy according to CT data from 21.12.2022 and the presence of metamyelocytes in clinical blood tests (13.12.2022, 25.01.2023). Consulted by a hematologist (July 2, 2023) – no pathologies found.

At the end of April 2023, due to the ineffectiveness of therapy, the rheumatologist replaced the treatment with 4 mg of medrol and 50 mg of azathioprine per day. The patient was additionally consulted by a gastroenterologist (liver biopsy recommended, exclusion of delta hepatitis, and consultation with a geneticist to rule out hereditary liver disease). An ultrasound of the heart was performed

Наприкінці квітня 2023 р., через неефективність терапії, ревматологом було замінено лікування на медрол 4 мг та азатіоприн 50 мг на добу. Хвора була додатково консультована гастроентерологом (рекомендована біопсія печінки, виключення гепатиту дельта та консультація генетика з метою виключення спадкового захворювання печінки). Проведено УЗД серця (22.04.2023 р.): порожнини серця і корінь аорти не розширені, цілісність перетинки збережена, мінімальна підклапанна регургітація на трикуспідальному клапані, інший клапанний апарат без особливостей, систоло-діастолічна функція міокарда ЛШ не змінена; фракція викиду 69 %.

Незважаючи на лікування, суттєвого покращення стану не спостерігалось, у зв'язку з чим пацієнтка звернулася для подальшого обстеження та уточнення діагнозу.

Із анамнезу життя відомо, що венеричні захворювання, туберкульоз, вірусні гепатити – заперечує. Алергологічний анамнез – не обтяжений. Шкідливі звички – заперечує. Супутні захворювання: аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз, хронічний тонзиліт, меланоформний невус, дифузна кістозна мастопатія, дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом, поліп жовчного міхура.

Під час об'єктивного огляду загальний стан пацієнтки відносно задовільний. Конституційно астеничної тілобудови. Положення активне. Свідомість ясна. Шкірні покриви: у ділянці носогубних складок визначається рожево-гіперемований (розеольозний) висип; на шкірі шиї осередки гіперпигментації. В інших ділянках шкіра звичайного забарвлення, помірної вологості, тургор та еластичність збережені. Слизові оболонки чисті, рожевого кольору, синдром Рейно верхніх кінцівок. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Кістково-суглобова і м'язова системи: м'язи кінцівок розвинуті достатньо, чутливі при пальпації, чутливість при пальпації та русі у плечових, ліктьових, променево-зап'ясткових, колінних, гомілковостопних суглобах. Серцево-судинна система: тони серця ясні, звучні, ритмічні. Визначається тахікардія. Пульс ритмічний, задовільного наповнення та напруги, частота пульсу відповідає ЧСС і становить 108 уд./хв. Артеріальний тиск 113/71 мм рт. ст. Дихальна система: грудна клітка правильної форми. Перкуторно – ясний легеневий звук. Аускультативно – дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихальних рухів – 17 за хв. Травна система: язик вологий, обкладений білим нальотом у кореня. Живіт симетричний, при пальпації м'який, чутливий в епігастральній та лівій здухвинній ділянці. Печінка не пальпується. Селезінка не пальпується. Стул – оформлений, без патологічних домішок. Сечовипускання – вільне, безболісне, в достатній кількості. Периферичні набряки відсутні.

З урахуванням скарг хворої, даних анамнезу хвороби та життя, даних попередніх обстежень, пацієнтці було призначено та проведено дообстеження: клінічний аналіз крові (13.07.2023 р.): дані наведені в табл. 1; біохімічний аналіз крові (12.07.2023 р.): дані наведено в табл. 2; ліпидограма (13.07.2023 р.): дані наведено в табл. 3; контроль гормонів щитоподібної залози (ТТГ, Т3, Т4 від 07.07.23 р.): дані в табл. 4. Проведено ЕНМГ (16.06.2023 р.): під час проведення голчастої ЕНМГ спонтанної активності виявлено не було, з нижніх кінцівок амплітуда, тривалість ПДО в межах норми, фази ПДО вище норми, з верхніх кінцівок амплітуда, тривалість ПДО вище норми, фази ПДО підвищені, що може свідчити про первинно-м'язевий процес.

(April 22, 2023): the heart chambers and aortic root were not enlarged, the integrity of the septa was preserved, there was minimal subvalvular regurgitation on the tricuspid valve, other valve apparatus without abnormalities, systolic-diastolic function of the LV myocardium unchanged; ejection fraction 69%.

Despite treatment, no significant improvement in the condition was observed, in connection with which the patient sought further examination and clarification of the diagnosis.

From his medical history, it is known that he denies having any sexually transmitted diseases, tuberculosis, or viral hepatitis. He has no history of allergies. She denies any harmful habits. Concomitant diseases: autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, chronic tonsillitis, melanocytic nevus, diffuse cystic mastopathy, hypomotor biliary tract dyskinesia, gallbladder polyp.

During the physical examination, the patient's general condition is relatively satisfactory. Constitutionally asthenic physique. Active position. Consciousness is clear. Skin: pink-hyperemic (rosacea) rash is determined in the nasolabial folds; hyperpigmentation foci on the skin of the neck. In other areas, the skin is of normal color, moderate moisture, turgor and elasticity are preserved. Mucous membranes are clean, pink in color, Raynaud's syndrome of the upper extremities. Peripheral lymph nodes are not enlarged. Bone, joint, and muscle systems: the muscles of the extremities are sufficiently developed, sensitive to palpation, with sensitivity to palpation and movement in the shoulder, elbow, wrist, knee, and ankle joints. Cardiovascular system: heart sounds are clear, loud, rhythmic. Tachycardia is determined. The pulse is rhythmic, with satisfactory filling and tension, the pulse rate corresponds to the heart rate and is 108 beats/min. Blood pressure 113/71 mmHg. Respiratory system: chest is of normal shape. Percussion – clear pulmonary sound. Auscultation – vesicular breathing, no rales. Respiratory rate – 17 per minute. Digestive system: tongue is moist, coated with white plaque at the root. Abdomen is symmetrical, soft on palpation, sensitive in the epigastric and left iliac regions. The liver is not palpable. The spleen is not palpable. Stool is formed, without pathological impurities. Urination is free, painless, and sufficient. There is no peripheral edema.

Taking into account the patient's complaints, medical and personal history, and previous examination data, the patient was prescribed and underwent additional examinations: clinical blood test (July 13, 2023): data are presented in Table 1; biochemical blood test (July 12, 2023): data are presented in Table 2; lipid profile (July 13, 2023): data are presented in Table 3; thyroid hormone control (TTG, T3, T4 from July 7, 2023): data are presented in Table 4. ENMG performed (June 16, 2023): no spontaneous activity was detected during needle ENMG, from the lower extremities, the amplitude and duration of the PDO were within normal limits, the PDO phases were above normal, from the upper extremities, the amplitude and duration of the PDO were above normal, the PDO phases were elevated, which may indicate a primary muscular process.

Capillaroscopy was also performed (June 16, 2023): scleroderma-like pattern, sludge phenomenon, signs of venous stasis (Fig. 13).

Також була виконана капіляроскопія (16.06.2023 р.): склеродермоподібний патерн, складж-феномен, ознаки венозного застою (рис. 13).

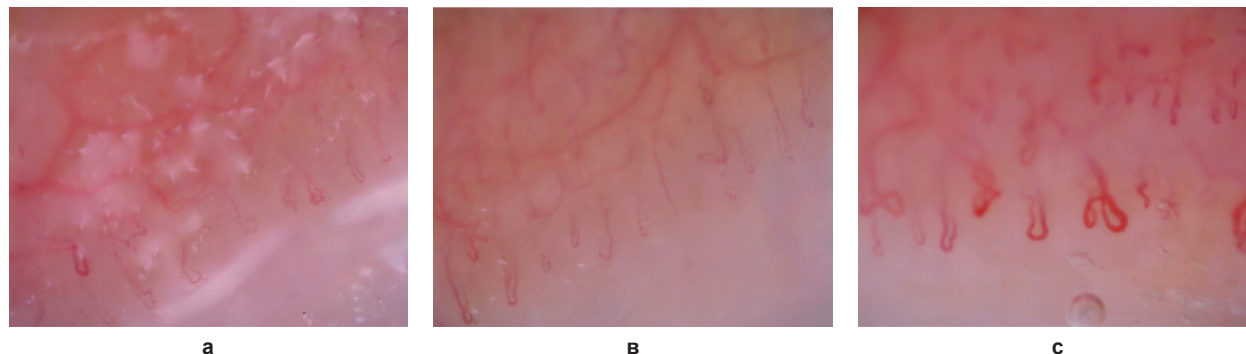


Рис. 13. Дані капіляроскопії: (а) склеродермоподібний патерн, (в) складж-феномен, (с) ознаки венозного застою
Fig. 13. Capillaroscopy data: (a) sclerodermoid pattern, (a) sludge phenomenon, (c) signs of venous stasis

На підставі описаної клінічної картини, даних додаткових методів дослідження, пацієнтці було встановлено діагноз: «Ідіопатичний дермато-поліміозит з ураженням м'язів (поліміозит, ЕМГ від 16.06.2023 р.), гіперпигментація носогубних складок, симптом Готтрона, судин (синдром Рейно, капіляроскопія від 16.06.2023 р.), суглобів (поліартрит, рентгенологічно 0 ст., ПФС 0–1 ст.), високий рівень КФК (11289 Од/л), ЛДГ (1139 Од/л), АСТ (446 Од/л), АЛТ (245 Од/л), імунними феноменами (ANA 1:3200, анти-тіла Ig G, Од/мл: Jo-1 95, SS-A 69, U1-RNP 72, CENP 7) з антисинтезним синдромом (12,2 бала). Супутній діагноз: Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз. Хронічний тонзиліт, ремісія.

Біопсію вирішено не проводити, оскільки для встановлення діагнозу достатньо даних за критеріями діагностики та відсутність згоди на проведення процедури пацієнтом.

Терапію медролом було продовжено із поступовим зменшенням дози з 16 мг на день до 4 мг на день з повною відміною на сьогоднішній день, застосовано додатково мифетилу мікофенолат 3000 мг на день, який згодом зменшили до підтримувальної дози 1500 мг на день, амлодипін 2,5 мг на день та івабрадин по 5 мг 2 рази на день.

У табл. 1 надано результати клінічного аналізу крові у динаміці (з наданих пацієнткою). Спостерігаємо зменшення кількості лейкоцитів до нормальних показників, ШОЕ, були епізоди появи у периферичній крові метамієлоцитів, але відміна попереднього препарату призвела до нормалізації показників. Також були епізоди легкого ступеня залізодефіцитної анемії.

Based on the clinical picture described and the data from additional examination methods, the patient was diagnosed with idiopathic dermatopolymyositis with muscle involvement (polymyositis, EMG dated 16.06.2023), hyperpigmentation of the nasolabial folds, Gottron's sign, vessels (Raynaud's syndrome, capillaroscopy dated 16.06.2023), joints (polyarthritis, radiographically 0 degree, PFS grade 0–1), high levels of CK (11289 U/L), LDH (1139 U/L), AST (446 U/L), ALT (245 U/L), immune phenomena (ANA 1:3200, Ig G antibodies, U/mL: Jo-1 95, SS-A 69, U1-RNP 72, CENP 7) with antisynthetase syndrome (12.2 points). Concomitant diagnosis: Autoimmune thyroiditis, hypothyroidism. Chronic tonsillitis, remission.

It was decided not to perform a biopsy, since the data according to the diagnostic criteria and the patient's refusal to consent to the procedure were sufficient to establish the diagnosis.

Medrol therapy was continued with a gradual reduction in dose from 16 mg per day to 4 mg per day with complete discontinuation to date, and additional mofetil mycophenolate 3000 mg per day was administered, which was subsequently reduced to a maintenance dose of 1500 mg per day, amlodipine 2.5 mg per day, and ivabradine 5 mg twice a day.

Table 1 shows the results of clinical blood tests over time (provided by the patient). We observe a decrease in the number of leukocytes to normal levels, ESR, there were episodes of metamyelocytes appearing in peripheral blood, but discontinuation of the previous drug led to normalization of the indicators. There were also episodes of mild iron deficiency anemia.

Таблиця 1. Результати клінічного аналізу крові в динаміці
Table 1. Results of clinical blood tests over time

Показник Од/л Parameter	2022	2023				2024				2025	норма Од/л reference range
	13.12	25.01	28.06	18.04	13.07	06.05	08.07	02.09	16.12	14.04	
Еритроцити Од/л Erythrocytes	4,61	4,67	4,50	4,19	4,66	4,36	4,57	4,10	4,56	4.61	3,7–4,7×10 ¹² Од/л
Гемоглобін Од/л Hemoglobin	128	130	126	122	128	120	124	117	127	130	120–140 гОд/л
Середній об'єм еритроциту Од/л Mean corpuscular volume	89,9	81	87,1	85	87,8	77	83,8	84,9	87,3	84,3	80–100 фл

Продовження таблиці 1

Середня концентрація гемоглобіну Од/л Mean corpuscular hemoglobin	27,8	27,8	27,8	29,2	27,5	27,5	27,1	28,5	27,9	32,3	27–31 пг
Лейкоцити Од/л Leukocytes	13,1	14,7	8,52	7,3	10,46	4,36	5,47	4,99	8,74	7,28	4,0–9,0× 10 ⁹ Од/л
Нейтрофіли Од/л Neutrophils	74 (2% метамієлоцити Од/л 2% metamyelocytes))	72,0 (метамієлоцити 1 % Од/л metamyelocytes 1 %)	61,8	60,8	57,8	59,6	47,7	52,3	53,9	50,6	47,0–72,0%
Еозинофіли Од/л Eosinophils	2	2,6	2,4	2,1	2,0	2,2	2,5	2,6	1,9	2,9	0–5%
Базофіли Од/л Basophils	0	0,4	0,7	0,6	0,8	0,7	0,7	0,8	0,7	0,9	0,0–1,0%
Лімфоцити Од/л Lymphocytes	22	19,6	22,9	29,4	24,4	27,4	38,4	33,5	34,9	36,1	19–37%
Моноцити Од/л Monocytes	2	5,4	7,2	6,9	8,4	10,1	9,3	10,8	8,6	9,2	3–11%
Тромбоцити Од/л Platelets	339	335	258	293	377	274	305	285	388	354	150–400×10 ⁹ Од/л лОд/л L
ШОЕ Од/л Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	20	26	29	5	23	10	15	13	21	21	1–15 ммОд/лгод Од/л ммОд/лh

Рівень СРБ зменшувався: 07.12.2022 р. маємо СРБ 8,29 мг/дл. (0-5), 22.03.2023 р. – 10,14, 18.04.2023 р. – 6,48, 02.12.2024 р. – 2,7, 16.12.2024 р. – 1,38, 14.04.2025 р. – 2,55.

За результатами біохімічних досліджень маємо зменшення рівня КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ до нормальних показників, епізодично спостерігався підйом рівня ГГТ 25.01.2023 р. (під час прийому азатиоприну) (табл. 2).

The CRP level decreased: on December 7, 2022, we have a CRP of 8.29 mg/dL (0-5), on March 22, 2023 – 10.14, on April 18, 2023 – 6.48, on 02.12.2024 – 2.7, on 16.12.2024 – 1.38, on 14.04.2025 – 2.55.

According to the results of biochemical studies, we have a decrease in the levels of CPK, LDH, AST, and ALT to normal values, with an episodic increase in GGT on January 25, 2023 (during azathioprine administration) (Table 2).

Таблиця 2. Результати біохімічних досліджень
Table 2. Biochemical test results

Показники Parameter	2022		2023					2024				2025	норма reference range
	15.12	27.12	25.01	28.06	07.07	12.07	24.07	06.05	08.07	02.09	16.12	14.04	
КФК СК	–	3978	–	11289	6381	5587	3713	29	47	35	27	29	26,0–192,0 Од/л / U/L
ЛДГ LDH	–	–	–	1139	929	788	624	255	154	127	133	128	135,0– 214,0 Од/л / U/L
Загальний білок Total protein	–	73,9	83,8	74,5	–	76,2	79,1	70,3	–	78,2	74,7	73,1	66,0–87,0 г/л g/L
Альбумін Albumin	–	39,9	39,2	40,2	–	41,4	41,8	40,6	–	45,8	45,6	43,3	35,0–62,0 г/л g/L
АЛТ / ALT	223	222	131	245	277	223	166	17,5	–	–	6	7	< 35 Од/л / U/L
АСТ / AST	284	179	117	446	254	242	179	19,0	–	–	14	11	< 35 Од/л / U/L
Білірубін (загальний–прямий– непрямий) / Bilirubin (total– direct–indirect)	–	7,14– 2,78– 4,36	8,34– 1,71– 6,73	6,5–2,94– 3,56	–	9,05– 4,18– 4,87	5,87– 2,61– 3,26	6,22– 1,80– 4,42	–	8–2,6– 5,4	7,6–2,8– 4,8	5,9–2,1– 3,8	9,83–1,39– 8,44 мкмоль/л / μmol/L
Сечовина Urea	–	–	3,64	4,54	–	3,91	4,02	–	–	4,5	2,1	3,1	2,76– 8,07 ммоль/л / mmol/L
Креатинін Creatinine	–	–	62,7	38,3	–	40,6	39,9	–	–	58	–	53	44,0– 80,0 мкмоль/л / μmol/L
ГГТ GGT	–	6	122	3	–	5	5	4,8	–	5,6	6	3	5,0–36,0 Од/л / U/L
ЛФ ALP	–	52	70	39	–	40	37	90	78	78	64	52	35,0–104,0; 9,83–1,39– 8,44 мкмоль/л / μmol/L

Продовження таблиці 2

Сечова кислота Uric acid	–	–	351	340	–	320	350	300	–	268	236	250	142,30– 339,2 мкмоль/л / μmol/L
Глюкоза Glucose	–	–	3,47	4,66	–	4,81	5,07	–	5,09	4,96	4,58	5,01	4,11– 5,89 ммоль/л / mmol/L

Відзначалась позитивна динаміка показників ліпідограми на тлі успішного лікування основного захворювання (табл. 3).

Positive dynamics of lipid profile indicators were observed against the background of successful treatment of the underlying disease (Table 3).

Таблиця 3. Динаміка показників ліпідного профілю
Table 3. Dynamics of lipid profile indicator

Ліпідограма Lipid profile	2023			2024				2025	Норма Normal range
	25.01	28.06	13.07	24.07	06.05	08.07	16.12	14.04	
холестерин Cholesterol	7,43	5,77	6,24	5,48	3,83	5,06	4,75	4,76	< 5,0 ммоль/л відсутність ризику mmol/L No risk
тригліцериди Triglycerides	3,62	2,39	2,86	2,3	0,84	1,23	1,22	1,55	< 2,26 ммоль/л mmol/L
ЛПВЩ HDL	1,09	0,96	0,96	1,12	0,94	1,26	1,18	1,12	< 1,15 високий ризик High risk
ЛПНЩ LDL	3,80	3,14	3,27	2,89	1,92	3,43	3,24	3,14	2,59-3,34 ммоль/л вище оптимального рівня mmol/L Above optimal level
ЛПДНЩ VLDL	2,54	1,68	2,01	1,47	0,97	0,37	0,33	0,50	0,26-1,00 ммоль/л mmol/L
КА KA	5,82	5,04	5,51	3,89	3,07	3,02	3,03	3,25	< 3,0

Пацієнтка продовжувала лікування у ендокринолога з приводу аутоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом, на сьогодні застосовує L-тироксин 50 мкг 1 раз на день натщесерце та корегує рівень вітаміну D (табл. 4). Рівень вітаміну D (нг/мл; < 20 низький рівень, 20–29 недостатній рівень, > 30 достатній рівень): 15.12.2022 р. – 2,73 нг/мл, 23.03.2023 р. – 36,1; 02.09.2024 р. 53,5; 19.03.2025 р. – 51,2. Також від 06.05.2024 р., 08.07.2024 р., 02.09.2024 р., 19.03.2025 р. нормальні значення показників коагулограми, паратгормону, кальцію та фосфору.

The patient continued treatment with an endocrinologist for autoimmune thyroiditis with hypothyroidism. She currently takes 50 mcg of L-thyroxine once a day on an empty stomach and adjusts her vitamin D levels (Table 4). Vitamin D level (ng/ml; < 20 low level, 20–29 insufficient level, > 30 sufficient level): 15.12.2022 – 2.73 ng/ml, 23.03.2023 – 36.1; September 2, 2024 – 53.5; March 19, 2025 – 51.2. Also, from May 6, 2024, July 8, 2024, September 2, 2024, and March 19, 2025, normal values of coagulogram, parathyroid hormone, calcium, and phosphorus.

Таблиця 4. Динаміка показників функції щитоподібної залози
Table 4. Dynamics of thyroid function indicators

	ТТГ TTG	Т3 вільний T3 Free	Т4 вільний T4 Free
19.03.2025	3,38	3,01	1,14
29.10.2024	6,90	2,68	0,943
27.05.2024	0,13	2,22	0,62
07.07.2023	2,12	–	1,17
18.04.2023	9,70	–	1,40
22.03.2023	11,01	–	1,59
28.02.2023	10,90	–	1,65
01.01.2023	10,10	5,4	1,32
норма Normal range	0,2–3,5 мкОд/мл 0,2–3,5 μU/mL	2,3–4,2 пг/мл 2,3–4,2 pg/ml	0,61–1,47 нг/дл 0,61–1,47 ng/dl

Титри ANA знизились: 16.12.2024 р. 1:1000 (тип світіння гранулярний)

Також виконувався загальний аналіз сечі, що не показував патологічних відхилень.

Пацієнтці за період спостереження проводились:

УЗД органів малого таза 05.02.2024 р., УЗД щитоподібної залози 01.05.2024 р., ЕКГ 03.04.2024 р., УЗД грудних залоз 17.05.2024 р., УЗД нирок 01.11.2024 р., КТ ОГК 20.12.2023 р. – без змін порівняно з попереднім

ANA titers decreased: December 16, 2024, 1:1000 (granular fluorescence type).

A general urine analysis was also performed, which showed no pathological abnormalities.

During the observation period, the patient underwent: ultrasound of the pelvic organs on February 5, 2024, ultrasound of the thyroid gland on May 1, 2024, ECG on April 3, 2024, ultrasound of the mammary glands on May 17, 2024, ultrasound of the kidneys

обстеженням. 29.11.2024 р. проведена рентгенографія ОГК, де патологічних змін не виявлено.

УЗД лівого ліктьового суглоба 01.05.2024 УЗ-ознаки незначно вираженого ексудативно-проліферативного синовііту та бурситу, тендиніту, епіконділіту, початкових проявів остеоартрозу лівого ліктьового суглоба.

Показники спірометрії не показали суттєвих відхилень (табл. 5).

on 01.11.2024, CT scan of the chest on 20.12.2023 – no changes compared to the previous examination. On 29.11.2024, an X-ray of the chest was performed, where no pathological changes were found.

Ultrasound of the left elbow joint on May 1, 2024 Ultrasound signs of mild exudative-proliferative synovitis and bursitis, tendinitis, epicondylitis, initial manifestations of osteoarthritis of the left elbow joint

Spirometry indicators did not show significant deviations (Table 5).

Таблиця 5. Показники спірометрії
Table 5. Spirometry parameters

Дата Date	FVC	PEF	FEF2575	FVC/ Pred (%)	PEF/ Pred. (%)	FEF2575/ Pred. (%)	FEV1	FEV1%	FEF25:5	FEV1/ Pred. (%)	FEV1%/ Pred. (%)	FEF25:5
25.03.2022	2,69	5,27	3,11	73	74	78	2,51	93	4,92	79	112	1,67
20.12.2023	2,53	5,84	3,16	70	83	80	2,41	95	5,20	76	114	2,14
17.12.2024	2,86	4,51	3,16	79	64	80	2,65	93	4,31	84	111	1,78

Також повторно проведено капіляроскопію 10.05.2024 р.: склеродермоподібний патерн, сладж-феномен, ознаки венозного застою. Без негативної динаміки (рис. 14).

Capillaroscopy was also repeated on May 10, 2024: sclerodermiform pattern, sludge phenomenon, signs of venous stasis. No negative dynamics (Fig. 14).

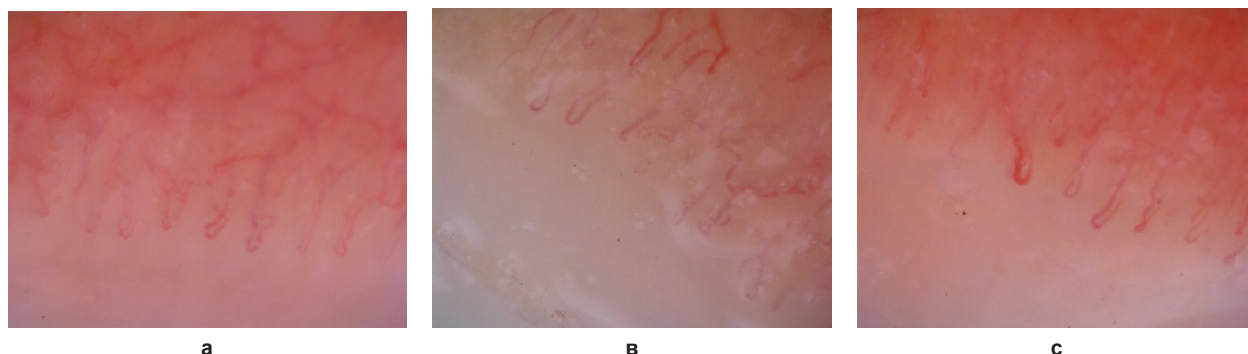


Рис. 14. Дані капіляроскопії: (а) склеродермоподібний патерн, (в) сладж-феномен, (с) ознаки венозного застою
Fig. 14. Capillaroscopy data: (a) sclerodermoid pattern, (b) sludge phenomenon, (c) signs of venous stasis

За рік (17.04.2025 р.) повторили капіляроскопію: ознаки венозного застою, значний сладж-феномен (рис. 15).

A year later (April 17, 2025), capillaroscopy was repeated: signs of venous stasis, significant sludge phenomenon (Fig. 15).

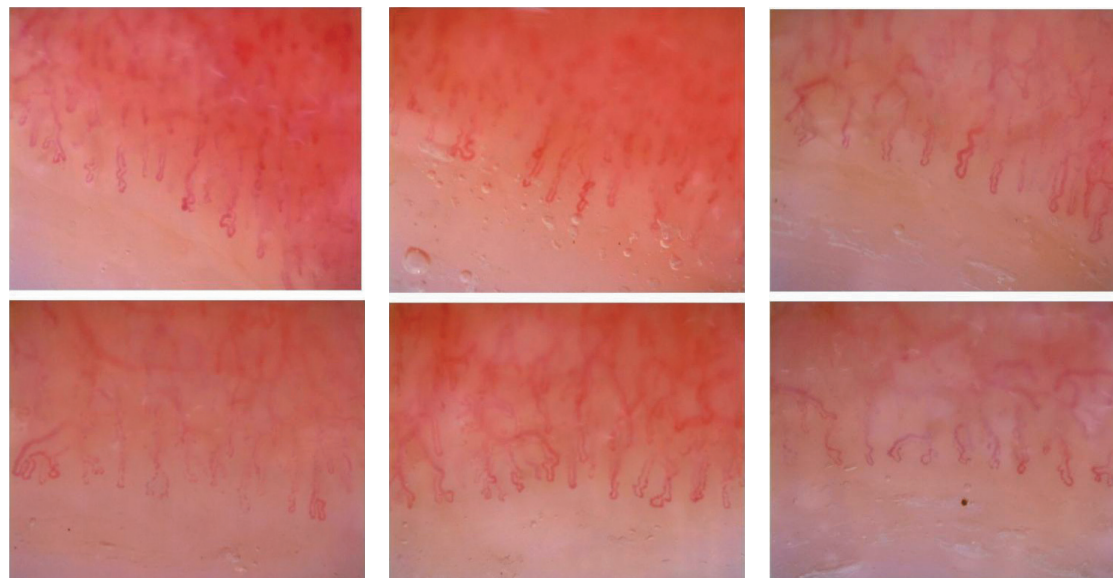


Рис. 15. Дані капіляроскопії: ознаки венозного застою
Fig. 15. Capillaroscopy data: signs of venous stasis

За результатами повторної ЕНМГ від 16.04.2025 р. під час проведення голчастої ЕНМГ спонтанної активності виявлено не було, відмічалось зниження амплітуди ПДО на верхніх кінцівках та підвищення фаз ПДО на верхніх та нижніх кінцівках, що свідчить про поліпшення стану пацієнтки.

According to the results of a repeat ENMG on 16.04.2025, no spontaneous activity was detected during needle ENMG, a decrease in PDO amplitude in the upper limbs and an increase in PDO phases in the upper and lower limbs were noted, indicating an improvement in the patient's condition.

ОБГОВОРЕННЯ

Представлений нами клінічний випадок ДМ з ГТМ вирізняється множинністю клінічних проявів – переважно проксимальна м'язова слабкість з крепитурою після незначного фізичного навантаження та, зрідка, крампи литок, поліартрит, осередки гіперпігментації шкіри, симптом Готтрона, синдром Рейно, сухий кашель, субфебрилітет. Клінічні прояви притаманні переважно для ІЗМ та прояви ГТМ. Перебіг захворювання був ближче до тяжкого, при антисинтетазному синдромі виникають ускладнення за типом гострої дигітальної ішемії, як описано у колег С.А. Триполка, І.Ю. Головач (рис. 16) [15].

DISCUSSION

The clinical case of DM with GTM presented by us is distinguished by a variety of clinical manifestations – mainly proximal muscle weakness with crepitus after minor physical exertion and, occasionally, calf cramps, polyarthritis, areas of skin hyperpigmentation, Gottron's sign, Raynaud's syndrome, dry cough, and low-grade fever. The clinical manifestations are mainly characteristic of ICM and GTM manifestations. Also, the course of the disease was closer to severe, with antisynthetase syndrome causing complications such as acute digital ischemia, as described by colleagues S.A. Tripolka and I.Yu. Golovach (Fig. 16) [15].



Рис. 16. Гостра дигітальна ішемія
Fig. 16. Acute digital ischemia

Клінічні прояви, отримані результати лабораторії: високий рівень КФК (11289 Од/л), ЛДГ (1139 Од/л), АСТ (446 Од/л), АЛТ (245 Од/л), імунні феномени (ANA 1:3200, антитіла IgG, Од/мл: Jo-195, SS-A69, U1-RNP72, CENP 7); дані інструментальних досліджень: ЕНМГ: наявність первинного поліміозиту; капіляроскопії: склеродермоподібний патерн, складж-феномен, ознаки венозного застою дозволили остаточно встановити діагноз запальної міопатії, виключивши РА, ДМ, СС, ХШ, ЗЗСТ [10–14]. Антитіла до гістидил-тРНК-синтетази (антиJo-1) міозит-специфічні та є критерієм діагностики [13, 14]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ), як метод візуалізації для оцінки активності ІЗМ і вибору місця біопсії, як і біопсія не проводилися, оскільки критеріїв для діагностики достатньо [13, 16].

Для лікування пацієнтці був призначений найефективніший із засобів лікування ДГПМ – глюкокортикостероїди (ГКС), зокрема, метилпреднізолон. Лікування ГТМ скореговано ендокринологом. Застосовували раніше метотрексат та азатиоприн були неефективними. Тому вирішено розпочати терапію мікофенолатом мофетилу до 3 тисяч мг на день. Розглядалася можливість застосування внутрішньовенного введення імуноглобулінів, застосування ритуксимабу,

Clinical manifestations, laboratory results: high levels of CPK (11,289 U/L), LDH (1,139 U/L), AST (446 U/L), ALT (245 U/L), immune phenomena (ANA 1:3200, Ig G antibodies, U/mL: Jo-1 95, SS-A 69, U1-RNP 72, CENP 7); data from instrumental studies: ENMG: presence of primary polymyositis; capillaroscopy: scleroderma-like pattern, sludge phenomenon, signs of venous stasis allowed to finally establish the diagnosis of inflammatory myopathy, excluding RA, DM, SS, HS, ZZST [10–14]. Antibodies to histidyl-tRNA synthetase (anti-Jo-1) are myositis-specific and are a diagnostic criterion [13, 14]. Magnetic resonance imaging (MRI), as a visualization method for assessing DMPA activity and selecting a biopsy site, as well as biopsy [13, 16], were not performed because the diagnostic criteria were sufficient.

For treatment, the patient was prescribed the most effective treatment for DPM – glucocorticosteroids (GCS), in particular, methylprednisolone. Treatment with GTM was adjusted by an endocrinologist. The previously used methotrexate and azathioprine were ineffective. Therefore, it was decided to start therapy with mycophenolate mofetil at 3,000 mg per day. The possibility of intravenous administration of immunoglobulins, rituximab, and

циклофосфаміду [17–21]. Та вибрана терапія дозволила на сьогодні відмовитися від ГКС, зменшити дозу мікофенолату мофетилу до 1500 мг на добу, продовжити терапію амлодипіном та бравادیном, ендокринологом зменшено дозу L-тироксину до 50 мкг на добу при досягненні клініко-лабораторної ремісії та отриманні значно кращих результатів за ЕНМГ та капіляроскопії.

cyclophosphamide was considered [17–21]. The selected therapy has made it possible to discontinue GCS, reduce the dose of mycophenolate mofetil to 1,500 mg per day, continue therapy with amlodipine and bravadin, and the endocrinologist reduced the dose of L-thyroxine to 50 mcg per day upon achieving clinical and laboratory remission and obtaining significantly better results on ENMG and capillaroscopy.

ВИСНОВКИ

Знання клінічної картини, своєчасне встановлення діагнозу, вибір правильної терапії дуже важливі для ведення пацієнта на шляху до ремісії захворювання, профілактики ускладнень, поліпшення якості життя пацієнта. Диференціальний діагноз є вкрай важливим для діагностики, лікування та прогнозу захворювання, особливо при коморбідному перебігу із іншими захворюваннями: попри схожість клінічної картини ГТМ міопатії та ПМ у маніфестній формі, є певні важливі відмінності, що дозволяють спрямувати зусилля суміжних спеціалістів для вирішення терапії пацієнта, отримання ремісії захворювань, чим покращується якість життя пацієнтів.

Також завжди варто зважати на те, що серопозитивність перехресна, може супроводжувати розвиток РА, ДМ, СЧВ, ССД, ХШ. Наявність позитивних РФ та АССР може бути при усіх цих захворюваннях, специфічні ANA можуть бути не при одному захворюванні. Також можливість OVERLAP-синдрому – в цьому випадку РА та ДМ з додатковим нашаруванням наслідків АІТ, але у пацієнтки переважав м'язевий біль, тому суглобовий синдром був розцінений в структурі ПМ. Відповідно діагноз ІЗМ дозволив призначити правильне лікування з позитивним ефектом. Для своєчасної діагностики відповідно до міжнародних стандартів потрібно виконувати МРТ та біопсію м'язів для прискорення швидкості встановлення діагнозу.

В нашому випадку пацієнтка на сьогодні майже немає скарг, її працездатність та якість життя відновлено. Продовжуємо спостереження, лікування.

CONCLUSIONS

Knowledge of the clinical picture, timely diagnosis, and selection of the right treatment are very important for managing the patient on the path to remission, preventing complications, and improving the patient's quality of life. Differential diagnosis is extremely important for the diagnosis, treatment, and prognosis of the disease, especially in cases of comorbidity with other diseases: despite the similarity of the clinical picture of GTM myopathy and PM in its manifest form, there are certain important differences that allow related specialists to focus their efforts on treating the patient and achieving remission of the disease, thereby improving the patient's quality of life.

It is also important to always consider that seropositivity is cross-reactive and may accompany the development of RA, DM, SLE, SSD, and HSD. Positive RF and ASCR may be present in all of these diseases, while specific ANA may not be present in any one disease. There is also the possibility of OVERLAP syndrome – in this case, RA and DM with additional AIT consequences, but the patient had predominantly muscle pain, so joint syndrome was considered in the structure of PM. Accordingly, the diagnosis of ICM allowed for the prescription of the correct treatment with a positive effect. For timely diagnosis in accordance with international standards, MRI and muscle biopsy should be performed to speed up the diagnosis.

In our case, the patient currently has almost no complaints, and her working capacity and quality of life have been restored. We continue to monitor and treat her.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Головач І.Ю., Єгудіна Є.Д. Ідіопатичні запальні міопатії: складнощі діагностики. *Український терапевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 72–86. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-3-72>
2. Walsh M., Kresak J. Dermatomyositis. *PathologyOutlines.com*. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/muscledermatomyositis.html> (дата звернення: 13.01.2026)
3. Connolly A., Gordon P.A., Hannah J., Creamer D. The chameleon rash: a review of the polyphenotypic dermatoses of dermatomyositis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2021. Vol. 46. № 6. P. 1016–1022. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14689>
4. Bax C.E., Maddukuri S., Ravishankar A., Pappas-Taffer L., Werth V.P. Environmental triggers of dermatomyositis: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2021. Vol. 9. № 5. P. 434. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3719>
5. Barsotti S., Dastmalchi M., Notarnicola A., Leclaire V., Dani L., Gheorghe K., et al. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020. Vol. 50. № 3. P. 492–497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.12.001>
6. Johnson S.R., Bernstein E.J., Bolster M.B., Chung J.H., Danoff S.K., George M.D., et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2024. Vol. 76. № 8. P. 1201–1213. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.42860>

REFERENCES:

1. Holovach IY, Yehudina YD. Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic challenges. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2019;3:72–86. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-3-72>
2. Walsh M, Kresak J. Dermatomyositis. *PathologyOutlines.com*. URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/muscledermatomyositis.html> (date of application: 01/13/2026)
3. Connolly A, Gordon PA, Hannah J, Creamer D. The chameleon rash: a review of the polyphenotypic dermatoses of dermatomyositis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2021;46(6):1016–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14689>
4. Bax CE, Maddukuri S, Ravishankar A, Pappas-Taffer L, Werth VP. Environmental triggers of dermatomyositis: a narrative review. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(5):434. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-3719>
5. Barsotti S, Dastmalchi M, Notarnicola A, Leclaire V, Dani L, Gheorghe K, et al. Performance of the new EULAR/ACR classification criteria for idiopathic inflammatory myopathies (IIM) in a large monocentric IIM cohort. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2020;50(3):492–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.12.001>
6. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) guideline for the screening and monitoring of interstitial lung disease in people with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis & Rheumatology*. 2024;76(8):1201–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.42860>

7. Trybuch A, Tarnacka B. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis: diagnostic approaches. *Reumatologia*. 2023. Vol. 61. № 3. P. 202–212. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum/168362>
8. Femia A.N., Diamond H.S. Dermatomyositis. *Practice Essentials*. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/332783-overview>
9. Fariduddin M.M., Haq N., Bansal N. Hypothyroid myopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519513/>
10. Kedlaya D., Kishner S. Hypothyroid myopathy. *Drugs & Diseases. Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/313915-overview>
11. Ahsan T., Dilawar H., Latif S. Myositis – a rare clinical manifestation of hypothyroidism: a case series study from Karachi-Pakistan. *Endocrine Practice*. 2023. Vol. 29. № 12. P. 186–187. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1530891X23007115>
12. Ichimura Y., Konishi R., Shobo M., Inoue S., Okune M., Maeda A., et al. Anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive inflammatory myopathies represent extensive myositis without dermatomyositis-specific rash. *Rheumatology*. 2022. Vol. 61. № 3. P. 1222–1227. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab518>
13. Huang K., Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: a distinct disease spectrum. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2020. Vol. 5. № 3. P. 178–191. DOI: <https://doi.org/10.1177/2397198320902667>
14. Teel A., Lu J., Park J., Singh N., Basharat P. The role of myositis-specific autoantibodies and the management of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2022. Vol. 57. P. 152088. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152088>
15. Триполка С.А., Головач І.Ю. Ретроспективне спостереження пацієнток з дерматоміозитом та антисинтетазним синдромом: поліморфізм проявів і пошук методів лікування. *Український ревматологічний журнал*. 2019. Vol. 77. № 3. URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12658/retrospektivnoe-nablyudenie-pacientki-s-dermatomiozitom-i-antisintetaznym-sindromom-polimorfizm-klinicheskix-proyavlenij-i-poisk-metodov-lecheniya>
16. Khanna U., Galimberti F., Li Y., Fernandez A.P. Dermatomyositis and malignancy: should all patients with dermatomyositis undergo malignancy screening? *Annals of Translational Medicine*. 2021. Vol. 9. № 5. P. 432. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5215>
17. Malarte S., Bachasson D., Mercy G., Sarkis E., Anquetil C., Benveniste O., et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathology*. 2021. Vol. 31. № 3. P. e12954. DOI: <https://doi.org/10.1111/bpa.12954>
18. Xu H., Qian J. The role of nailfold video-capillaroscopy in the assessment of dermatomyositis. *Rheumatology*. 2025. Vol. 64. № 5. P. 2987–2994. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae677>
19. Olivo Pallo P.A., de Souza F.H.C., Miossi R., Shinjo S.K. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. *Advances in Rheumatology*. 2018. Vol. 58. № 1. P. 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0035-7>
20. Aggarwal R., Charles-Schoeman C., Schessl J., Bata-Csörgő Z., Dimachkie M.M., Griger Z., et al. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *The New England Journal of Medicine*. 2022. Vol. 387. № 14. P. 1264–1278. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117912>
21. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.02.2025 № 221. Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Діагностика та лікування ідіопатичних запальних міопатій (міозитів)». URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-07-02-2025-221-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-diaagnostika-ta-likuvannya-idiopaticnih-zapalnih-miopatii-miozitiv>
7. Trybuch A, Tarnacka B. Cardiac involvement in polymyositis and dermatomyositis: diagnostic approaches. *Reumatologia*. 2023;61(3):202–12. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum/168362>
8. Femia AN, Diamond HS. Dermatomyositis. *Practice Essentials*. 2023. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/332783-overview>
9. Fariduddin MM, Haq N, Bansal N. Hypothyroid myopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL); 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519513/>
10. Kedlaya D, Kishner S. Hypothyroid myopathy. *Drugs & Diseases. Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/313915-overview>
11. Ahsan T, Dilawar H, Latif S. Myositis – a rare clinical manifestation of hypothyroidism: a case series study from Karachi-Pakistan. *Endocrine Practice*. 2023;29(12):186–7. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1530891X23007115>
12. Ichimura Y, Konishi R, Shobo M, Inoue S, Okune M, Maeda A, et al. Anti-nuclear matrix protein 2 antibody-positive inflammatory myopathies represent extensive myositis without dermatomyositis-specific rash. *Rheumatology*. 2022;61(3):1222–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab518>
13. Huang K, Aggarwal R. Antisynthetase syndrome: a distinct disease spectrum. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2020;5(3):178–91. DOI: <https://doi.org/10.1177/2397198320902667>
14. Teel A, Lu J, Park J, Singh N, Basharat P. The role of myositis-specific autoantibodies and the management of interstitial lung disease in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2022;57:152088. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2022.152088>
15. Trypolka SA, Holovach IY. Retrospective observation of a patient with dermatomyositis and antisynthetase syndrome: polymorphism of manifestations and search for treatment approaches. *Ukrainian Rheumatology Journal*. 2019;77(3). (in Ukrainian). URL: <https://www.rheumatology.kiev.ua/article/12658/retrospektivnoe-nablyudenie-pacientki-s-dermatomiozitom-i-antisintetaznym-sindromom-polimorfizm-klinicheskix-proyavlenij-i-poisk-metodov-lecheniya>
16. Khanna U, Galimberti F, Li Y, Fernandez AP. Dermatomyositis and malignancy: should all patients with dermatomyositis undergo malignancy screening? *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(5):432. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-20-5215>
17. Malarte S, Bachasson D, Mercy G, Sarkis E, Anquetil C, Benveniste O, et al. MRI and muscle imaging for idiopathic inflammatory myopathies. *Brain Pathology*. 2021;31(3):e12954. DOI: <https://doi.org/10.1111/bpa.12954>
18. Xu H, Qian J. The role of nailfold video-capillaroscopy in the assessment of dermatomyositis. *Rheumatology*. 2025;64(5):2987–94. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae677>
19. Olivo Pallo PA, de Souza FHC, Miossi R, Shinjo SK. Mycophenolate mofetil in patients with refractory systemic autoimmune myopathies: case series. *Advances in Rheumatology*. 2018;58(1):34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-018-0035-7>
20. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(14):1264–78. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117912>
21. Ministry of Health of Ukraine. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 221 dated February 7, 2025. On approval of the Standard of medical care "Diagnosis and treatment of idiopathic inflammatory myopathies (myositis)". (in Ukrainian). URL: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukrayini-vid-07-02-2025-221-pro-zatverdzhennya-standartu-medichnoyi-dopomogi-diaagnostika-ta-likuvannya-idiopaticnih-zapalnih-miopatii-miozitiv>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що представлене дослідження має обмеження, зумовлені його дизайном і виконанням. Розмір і склад вибірки [вибрано клінічний випадок] обмежують точність оцінок і переносимість результатів з огляду на особливості маршрутизації пацієнтів і практик надання допомоги в Україні. Ретроспективний характер оцінювання не дає підстав для причинних висновків і зберігає ризик селекційного зміщення. Для мінімізації впливів робота проводилася відповідно до стандартизованих протоколів. Узагальнюваність висновків обмежена контекстом; підтвердження потребує проспективних мультицентрових досліджень, обґрунтованим розрахунком потужності, зовнішньою валідацією та дотриманням Належної клінічної практики (Good Clinical Practice – GCP).

Limitations of the study

The authors of the manuscript acknowledge that the presented study has limitations due to its design and implementation. The size and composition of the sample [selected clinical cases] limit the accuracy of estimates and the transferability of results, given the peculiarities of patient routing and healthcare practices in Ukraine. The retrospective nature of the assessment does not allow for causal conclusions and carries the risk of selection bias. To minimize these effects, the work was conducted in accordance with standardized protocols. The generalizability of the conclusions is limited by the context; confirmation requires prospective multicenter studies, reasonable power calculations, external validation, and adherence to Good Clinical Practice (GCP).

Перспективи подальших досліджень

При ІЗМ та ГТМ міопатіях у дебюті захворювання спостерігається значна подібність клінічних проявів і лабораторних показників, що ускладнює проведення ранньої диференціальної діагностики. Особливо, якщо це коморбідний перебіг: на тлі лікування АІТ не було досягнуто клініко-лабораторної ремісії, у пацієнтки були отримані міозит-специфічні антитіла. Врахувавши усі клінічні, лабораторні, інструментальні дані, спостерігаючи пацієнтку разом із суміжними спеціалістами були отримані суттєві досягнення у лікуванні пацієнтки. Наш випадок – ще одне нагадування про своєчасну діагностику та обізнаність щодо коморбідного перебігу ревматологічної та ендокринної патології, продовження вивчення патогенезу для визначення нових цілей для терапії, поліпшення діагностичних підходів та зменшення вартості обстежень.

Prospects for further research

In the case of ICM and GTM myopathies, there are quite a few points of contact at the onset of the disease, similar clinical pictures, and laboratory data, which make it difficult to immediately make a differential diagnosis. This is especially true in cases of comorbidity: despite treatment with AIT, clinical and laboratory remission was not achieved, and the patient developed myositis-specific antibodies. Taking into account all clinical, laboratory, and instrumental data, and observing the patient together with related specialists, significant achievements were made in the treatment of our patient. Our case is another reminder of the importance of timely diagnosis and awareness of the comorbid course of rheumatological and endocrine pathology, continued study of pathogenesis to identify new targets for therapy, improvement of diagnostic approaches, and reduction of the cost of examinations.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з будь-якими організаціями або приватними особами. Використані фотографії власних клінічних випадків.

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 any organizations or individuals. Photographs of our own clinical cases were used.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтом. Усі процедури проведені відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р.

Інформована згода на використання клінічних даних у наукових цілях була добровільно надана пацієнтом та підтверджена підписанням відповідного документа.

Compliance with ethical standards

The authors of the manuscript consciously certify that the study was conducted using data from primary medical documentation and included clinical observations of the patient. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Helsinki Declaration on ethical principles for medical research involving human subjects, European Society Directive 86/609 on the participation of people in biomedical research, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. Informed consent for the use of clinical data for scientific purposes was voluntarily provided by the patient and confirmed by signing the relevant document.

Використання штучного інтелекту

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

Use of Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript expressly declare that in the process of conducting research and preparing this manuscript, they did not use any generative artificial intelligence tools or services to perform any of the tasks listed in the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025). All stages of the work, from conceptualization to final editing, were performed without the use of generative artificial intelligence, exclusively by the authors. This declaration does not apply to the use of basic tools for checking grammar, spelling, or formatting references.

Первинні дані та матеріали

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

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that the work uses the results of their own clinical studies, which have been systematized and analyzed by the authors. The primary data include generalized patient indicators, laboratory results, protocols, and quantitative characteristics obtained. All materials are stored in the research group's archive and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, subject to confidentiality and ethical requirements.

Інформація про фінансування

Funding information

Це дослідження не фінансувалося.

This study was not funded.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лук'яненко Тетяна Василівна – кандидат медичних наук, лікар ревматолог Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради; просп. Аерокосмічний, буд. 137, м. Харків, Україна, 61024; лікар ревматолог Медичного центру «ОН Клінік», просп. Героїв Харкова, буд. 257, м. Харків, Україна, 61044; старший науковий співробітник Державної установи «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 12/14, м. Харків, Україна, 61057;

e-mail: lukyantv@ukr.net

моб.: +38 (096) 876-96-45

Внесок автора: формулювання мети роботи, підбір літературних джерел за темою роботи, концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, формулювання висновків, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Тесленко Анна Олександрівна – інтерн терапевтичного відділення Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №13» Харківської міської ради; просп. Аерокосмічний, буд. 137, м. Харків, Україна, 61024; медичний факультет Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: teslenkoan7@gmail.com

моб.: +38 (096) 876-96-45

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

Lukianenko Tetiana Vasylivna – Candidate of Medical Sciences, Rheumatologist of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital No. 13» of Kharkiv City Council; 137 Aerokosmichnyi Ave., Kharkiv, Ukraine, 61024; Rheumatologist of the Medical Center «ON Clinic», 257 Heroiv Kharkova Ave., Kharkiv, Ukraine, 61044; Senior Researcher of the State Institution «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 12/14 Hryhorii Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61057;

e-mail: lukyantv@ukr.net

tel.: +38 (096) 876-96-45

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

Teslenko Anna Olexandryvna – Intern of the therapeutic department of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Clinical Hospital No. 13» of the Kharkiv City Council; 137 Aerokosmichnyi Ave., Kharkiv, Ukraine, 61024; 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: teslenkoan7@gmail.com

tel.: +38 (096) 876-96-45

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
31.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
02.06.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-09>
УДК: 616.5-003.875-008.6-056.7-079.4-08-053.2(477)



Унікальний клінічний випадок синдрому жорсткої шкіри у дитини в Україні

Ільченко С.І.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>, e-mail: ilchensv@gmail.com
Фіалковська А.О.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>, e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com
Маковійчук О.А.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4641-8838>, e-mail: dmiproped@gmail.com
Іванусь С.Г.², <https://orcid.org/0009-0003-2003-2819>, e-mail: ivanusmail@gmail.com

¹Дніпровський державний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Дніпро, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини імені професора М.Ф. Руднева», Дніпро, Україна

A unique clinical case of stiff skin syndrome in a child in Ukraine

Ilchenko S.I.¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-1833>, e-mail: ilchensv@gmail.com
Fialkovska A.O.¹, <https://orcid.org/0000-0001-6004-8418>, e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com
Makoviichuk O.A.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4641-8838>, e-mail: dmiproped@gmail.com
Ivanus S.H.², <https://orcid.org/0009-0003-2003-2819>, e-mail: ivanusmail@gmail.com

¹Dnipro State Medical University

of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

²Municipal Non-Profit Enterprise «City Multidisciplinary Clinical Hospital for Mother and Child named after Professor M.F. Rudnev», Dnipro, Ukraine

Ключові слова:

синдром жорсткої шкіри, аутоімунні захворювання, склерозуючі дермопатії, імунологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження, діти.

Для кореспонденції:

Ільченко Світлана Іванівна
Дніпровський державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України; кафедра пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2; вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: ilchensv@gmail.com

© Ільченко С.І., Фіалковська А.О.,
Маковійчук О.А., Іванусь С.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Синдром жорсткої шкіри є вкрай рідкісним генетично зумовленим захворюванням сполучної тканини, що характеризується прогресуючим ущільненням шкіри та потребує проведення складної диференційної діагностики з аутоімунною патологією. Брак інформації про перебіг хвороби у дітей, обмеженість доступних методів лікування та невизначеність прогнозу зумовлюють високу клінічну значущість кожного ретельно описаного випадку.

Мета роботи – представити унікальний клінічний випадок синдрому жорсткої шкіри у дитини в Україні з детальним аналізом клінічних проявів, інструментальних та лабораторних методів дослідження, диференційної діагностики та ефективності проведеного лікування.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз спостереження за семирічною дитиною з прогресуючим ущільненням шкіри та обмеженням рухливості. Для встановлення діагнозу використовувалися клініко-анамнестичні та лабораторні дані, результати інструментального, гістологічного та імуногістохімічного дослідження.

Результати. У пацієнта виявлено типові прояви синдрому жорсткої шкіри: дифузне ущільнення шкіри, обмеження рухів, формування контрактур, асиметрію кінцівок та порушення ходи без ознак системного запалення. МРТ підтвердило локалізацію ураження в межах шкіри без ураження фасцій та внутрішніх органів; гістологічно ідентифіковано ущільнення та структурну дезорганізацію колагенових волокон, гіперкератоз та фіброз. Проведено диференційний діагноз із системною склеродермією, еозинофільним фасцитом та іншими склерозуючими дермопатіями. Протизапальна та цитостатична терапія виявилася неефективною, тоді як реабілітаційні заходи сприяли частковому поліпшенню функціонального стану пацієнта.

Висновки. Представлений випадок підкреслює складність діагностики синдрому жорсткої шкіри, необхідність виключення інших склеродермоподібних захворювань. З огляду на обмежену ефективність медикаментозного лікування, фізична реабілітація є ключовим компонентом ведення таких пацієнтів.

Для цитування:

Ільченко С.І., Фіалковська А.О., Маковійчук О.А., Іванусь С.Г. Унікальний клінічний випадок синдрому жорсткої шкіри у дитини в Україні. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 2(16). С. 305–316.
DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-09>

Keywords:

stiff skin syndrome, autoimmune diseases, sclerosing dermatopathies, immunological investigation, immunohistochemical study, children.

For correspondence:

Ilchenko Svitlana Ivanivna

Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Propedeutics of childhood diseases and Pediatrics № 2;
9 Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: ilchensv@gmail.com

© *Ilchenko S.I., Fialkovska A.O., Makoviichuk O.A., Ivanus S.H., 2025*

ABSTRACT

Background. Stiff skin syndrome is an extremely rare genetically determined connective tissue disorder characterized by progressive skin induration and requiring complex differential diagnosis with autoimmune pathology. The lack of information about the disease course in children, the limited availability of treatment options, and the uncertain prognosis determine the high clinical significance of each carefully documented case.

Purpose – to present a unique clinical case of stiff skin syndrome in a child in Ukraine with a detailed analysis of clinical manifestations, instrumental and laboratory investigations, differential diagnosis, and the effectiveness of the administered treatment.

Materials and Methods. A retrospective analysis of a 7-year-old child with progressive skin induration and limited mobility was performed. Diagnosis was established using clinical and anamnestic data, laboratory findings, and the results of instrumental, histological, and immunohistochemical examinations.

Results. The patient showed typical manifestations of stiff skin syndrome including diffuse skin induration, limited movements, contracture formation, limb asymmetry and gait disturbance without signs of systemic inflammation. MRI confirmed that the lesions were confined to the skin, without involvement of the fascia or internal organs. Histologically, thickening and structural disorganization of collagen fibers, hyperkeratosis, and fibrosis were identified. Differential diagnosis was performed to distinguish the condition from systemic scleroderma, eosinophilic fasciitis, and other sclerosing dermatopathies. Anti-inflammatory and cytostatic therapy were ineffective, while rehabilitation measures contributed to partial improvement in the patient's functional status.

Conclusions. The presented case highlights the complexity of diagnosing stiff skin syndrome and the necessity of excluding other scleroderma-like diseases. Given the limited effectiveness of pharmacological treatment, physical rehabilitation is a key component in the management of such patients.

For citation:

Ilchenko SI, Fialkovska AO, Makoviichuk OA, Ivanus SH. A unique clinical case of stiff skin syndrome in a child in Ukraine. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(2(16)):305–316. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-16-09>

ВСТУП

Синдром жорсткої шкіри (СЖШ), також відомий як вроджена фасціальна дистрофія або синдром «кам'яної людини», є рідкісним, повільно прогресуючим, генетично зумовленим захворюванням сполучної тканини, вперше описаним у 1971 році Esterly і McKusic [1, 2]. СЖШ має певні спільні риси зі склеродермією та характеризується незапальним фіброзом шкіри, підшкірної клітковини й м'язової фасції, що призводить до ущільнення шкіри та порушення рухливості суглобів за відсутності ураження вісцеральних органів та імунологічних порушень. У базах даних PubMed, Embase та Medline за період з 2000 по 2024 рік загалом було описано 138 випадків СЖШ у дітей [3].

СЖШ однаково вражає осіб чоловічої та жіночої статі, а обтяжений сімейний анамнез виявляється у 30 % пацієнтів. Патогенез цього захворювання донедавна був невідомий [4]. Проте Loeys та співавт. виявили, що всі обстежені хворі мали мутацію в гені фібриліну-1 (FBN1). Цей білок, що також мутований у пацієнтів із синдромом Марфана, головним чином бере участь у формуванні мікрофібрил (утворених з полімерів фібриліну), які разом з еластином утворюють еластичні волокна. Ця мутація призводить до неорганізованого накопичення мікрофібрил у дермі, що можна спостерігати під час електронної мікроскопії. Ці накопичення викликають аномальну активацію іншої молекули – трансформувального фактора росту (TGF- β), що має здатність сприяти відкладенню колагену в дермі. Підвищення рівня TGF- β у пацієнтів із СЖШ призводить до надмірного відкладення

INTRODUCTION

Stiff skin syndrome (SSS), also known as congenital fascial dystrophy or «stone man» syndrome, is a rare, slowly progressive, genetically determined connective tissue disorder, first described in 1971 by Esterly and McKusic [1, 2]. SSS shares certain features with scleroderma and is characterized by non-inflammatory fibrosis of the skin, subcutaneous tissue and muscle fascia, leading to skin induration and impaired joint mobility in the absence of visceral organ involvement or immunological abnormalities. According to the PubMed, Embase and Medline databases a total of 138 cases of SSS in children have been described between 2000 and 2024 [3].

SSS equally affects males and females. Also, a positive family history is found in 30% of patients. The pathogenesis of this disease was unknown until recently [4]. However, Loeys et al. found that all examined patients had a mutation in the fibrillin-1 gene (FBN1). This protein which is also mutated in patients with Marfan syndrome is mainly involved in the formation of microfibrils (formed from fibrillin polymers) that, together with elastin, form elastic fibers. This mutation leads to the disorganized accumulation of microfibrils in the dermis, which can be observed by electron microscopy. These accumulations cause abnormal activation of another molecule—transforming growth factor (TGF- β)—which has the ability to promote collagen deposition in the dermis. Increased levels of TGF- β in SSS patients lead to excessive collagen deposition in the deeper layers of the dermis, subcutaneous cellular tissue, and muscle fascia [5].

The first clinical manifestations of SSS usually appear from birth or in early childhood and are characterized

колагену в глибших шарах дерми, підшкірної клітинної тканини та м'язової фасції [5].

Перші клінічні прояви СЖШ зазвичай з'являються з моменту народження або в ранньому дитинстві та характеризуються кам'янисто-твердою, товстою шкірою. При СЖШ найчастіше вражаються ділянки, багаті на фасції, зокрема сідниці, стегна та плечі [1]. У поодиноких випадках повідомлялося про ураження очей. Менш поширені знахідки включають гіпертрихоз, гіперпигментацію в уражених ділянках, а також наявність підшкірних вузликів на дистальних фалангах пальців. Ригідність шкіри може призвести до імобілізації суглобів і утворення контрактур, особливо великих суглобів, що призводить до характерної лордозної постави зі згинанням стегон і колін, а також випинанням живота. Також у пацієнтів може спостерігатися задишка та рестриктивні вентиляційні порушення функції дихання внаслідок обмеження екскурсії грудної клітки, але це не пов'язано з ураженням вісцеральних органів, імунологічними відхиленнями чи ураженням судин [6].

Залежно від клінічних проявів захворювання поділяють на два види: поширене та сегментарне [7]. Сегментарний СЖШ частіше зустрічається в осіб жіночої статі та характеризується переважно однобічною сегментарною локалізацією, більш пізнім віком манифестації і менш вираженими функціональними обмеженнями [3, 8]. Поширений СЖШ не має гендерного домінування та характеризується помітним двобічним ураженням, більш раннім початком та тяжким перебігом, вражає суглоби із більш обмеженим діапазоном рухів [9].

Для встановлення діагнозу велике значення мають не тільки клінічні прояви, а й мікроскопічні дані. Мікроскопія виявляє проліферацію колагенової тканини, особливо в м'язовій фасції та підшкірній клітині, хоча є повідомлення про випадки, коли уражається лише ретикулярна дерма. Важливо зазначити, що залучення м'язової фасції не є підґрунтям для встановлення діагнозу [10]. Термін «вроджена фасціальна дистрофія» був запропонований в оригінальному описі розладу, оскільки виявлено, що фасція уражена у всіх пацієнтів з цим діагнозом [4]. Однак не всі випадки, діагностовані з того часу, мали фасціальне залучення. Найхарактернішим результатом мікроскопії, що вказує на СЖШ, є не стільки місце надлишку колагену, скільки його розташування у вигляді «решітки». Іншими типовими ознаками є відсутність запального інфільтрату та наявність муцину. Як сегментарний, так і поширений СЖШ, мають схожі діагностичні гістопатологічні особливості [6, 9].

Лікування пацієнтів із СЖШ є складним завданням, оскільки на сьогодні відсутні стандартизовані рекомендації щодо ведення таких пацієнтів. З огляду на рідкість цього захворювання та схожість його шкірних проявів до склеродермії, значна частина пацієнтів під час первинних консультацій у дитячих ревматологів отримує помилковий діагноз, що призводить до призначення імуносупресивної терапії. Проте, як показує дослідження, призначення місцевих та системних глюкокортикостероїдів, цитостатиків, фототерапії, введення імуноглобулінів мають емпіричний характер та не дають позитивних результатів [1, 6, 10]. У літературі також описані поодинокі спроби використання антифібротичних препаратів, що впливають на сигнальні шляхи TGF- β та IL-17 (зокрема мікофенолату мофетилу, лозартану та секукінумабу) з метою

by stony-hard, thick skin. The buttocks, thighs and shoulders are the most affected areas, and in rare cases eye involvement has been reported [1]. Less common findings include hypertrichosis, hyperpigmentation in the affected areas, and the presence of subcutaneous nodules on the distal phalanges of the fingers. Skin rigidity can lead to joint immobilization and the formation of contractures, especially of large joints, resulting in a characteristic lordotic posture with flexion of the hips and knees, as well as protrusion of the abdomen. Patients may also experience shortness of breath and restrictive ventilatory dysfunction due to restricted chest excursion, but this is not associated with visceral organ involvement, immunological abnormalities or vascular damage [6].

Depending on the clinical manifestations, the disease is divided into two types: generalized and segmental [7]. Segmental SSS is more common in females and is characterized by predominantly unilateral segmental localization, a later age of manifestation and less pronounced functional limitations [3, 8]. Generalized SSS shows no gender dominance and is characterized by noticeable bilateral involvement, earlier onset and severe course, affecting the joints with a more restricted range of motion [9].

Microscopic data in addition to clinical manifestations are of great importance for establishing the diagnosis. Microscopy reveals the proliferation of collagen tissue, especially in the muscle fascia and subcutaneous tissue, although there are reports of cases where only the reticular dermis is affected. It is important to note that the involvement of the muscle fascia is not the basis for establishing the diagnosis [10]. The term «congenital fascial dystrophy» was proposed in the original description of the disorder, as fascial involvement was observed in all patients with this diagnosis [4]. However not all cases reported subsequently demonstrated fascial involvement. The most characteristic microscopic finding indicating SSS is not merely the location of excess collagen, but rather its arrangement in the form of a «lattice». Other typical features are the absence of inflammatory infiltrate and the presence of mucin. Both segmental and generalized SSS have similar diagnostic histopathological features [6, 9].

The treatment of patients with SSS is a challenging task, as there are currently no standardized recommendations for the management of such patients. Given the rarity of this disease and the similarity of its skin manifestations to scleroderma, a significant proportion of patients receive a misdiagnosis during initial consultations with pediatric rheumatologists, leading to the prescription of immunosuppressive therapy. However, studies show, that the administration of topical and systemic glucocorticosteroids, cytostatics, phototherapy and immunoglobulin administration is empirical and does not yield positive results [1, 6, 10]. The literature also describes isolated attempts to use antifibrotic drugs that affect TGF- β and IL-17 signaling pathways (specifically mycophenolate mofetil, losartan, and secukinumab) to slow disease progression [11]. Nevertheless, these treatment methods do not lead to the regression of already formed skin lesions and contractures and a convincing evidence base regarding their efficacy and safety in SSS in pediatric practice is currently lacking. At the same time, non-pharmacological treatment, such as physiotherapy, proves to be important in the prevention of muscle contractures and is capable of improving joint mobility [1, 4, 6, 10].

уповільнення прогресування захворювання [11]. Проте дані методи лікування не призводять до регресу вже сформованих уражень шкіри та контрактур, а переконлива доказова база щодо їх ефективності та безпеки при СЖШ у педіатричній практиці наразі відсутня.

В той же час немедикаментозне лікування, таке як фізіотерапія, виявляється важливим у профілактиці м'язових контрактур та здатне покращити рухливість суглобів [1, 4, 6, 10].

Брак інформації про перебіг хвороби у дітей, обмеженість доступних методів лікування та невизначеність прогнозу зумовлюють високу клінічну значущість кожного ретельно описаного випадку.

Мета роботи – представити унікальний клінічний випадок синдрому жорсткої шкіри у дитини в Україні з детальним аналізом клінічних проявів, інструментальних та лабораторних методів дослідження, диференційної діагностики та ефективності проведеного лікування.

The lack of information about the course of the disease in children, the limited availability of treatment methods and the uncertain prognosis determine the high clinical significance of every carefully described case.

Objective – is to present a unique clinical case of stiff skin syndrome in a child in Ukraine with a detailed analysis of clinical manifestations, instrumental and laboratory research methods, differential diagnosis, and the effectiveness of the performed treatment.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Матеріали дослідження базувалися на ретроспективному аналізі клінічного спостереження за дитиною з фенотиповими проявами СЖШ. Для встановлення діагнозу використовувалися клініко-анамнестичні дані, результати лабораторних та інструментальних методів дослідження. Фізикальні методи включали оцінку фізичного розвитку, стану шкіри та підшкірно-жирової клітковини, м'язового тону, обсягу активних та пасивних рухів у кінцівках, наявності у них контрактур. Лабораторні методи, окрім стандартних загальноклінічних та біохімічних аналізів, включали дослідження специфічних маркерів ремоделювання сполучної тканини, міозитного профілю та комплексне імунологічне тестування. Інструментальна діагностика включала ультразвукове дослідження внутрішніх органів та суглобів, рентгенографію, електроміографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ) м'яких тканин, біопсію та гістологічне дослідження шкіри та м'язів. Діагноз встановлено на підставі його клінічних критеріїв та диференційно-діагностичного аналізу.

The research materials were based on a retrospective analysis of the clinical observation of a child with phenotypic manifestations of SSS. Clinical and anamnestic data, results of laboratory and instrumental research methods were used to establish the diagnosis.

Physical examination included assessment of physical development, condition of the skin and subcutaneous fat, muscle tone, volume of active and passive movements in the limbs and the presence of contractures. Laboratory methods, in addition to standard general clinical and biochemical analyses, included the study of specific markers of connective tissue remodeling, myositis profile and complex immunological testing. Instrumental diagnostics included ultrasound examination of internal organs and joints, radiography, electromyography, magnetic resonance imaging (MRI) of soft tissues, biopsy, and histological examination of the skin and muscles. The diagnosis was established based on its clinical criteria and differential diagnostic analysis.

РЕЗУЛЬТАТИ

RESULTS

Хлопчик, 7 років, був госпіталізований до кардіоревматологічного відділення зі скаргами на ущільнення шкіри та підшкірно-жирової клітковини на сідницях, спині, стегнах та верхніх кінцівках, обмеження рухів у кінцівках та порушення ходи.

З анамнезу захворювання відомо, що ущільнення та бугристість шкіри з'явилися з моменту народження на сідницях, які почали поступово розповсюджуватися на нижні кінцівки до колінного суглоба, потім на стопи та на спину до нижнього краю лопатки, верхні кінцівки до кистей. На першому році життя хлопчик спостерігався ортопедом з приводу вкорочення правої кінцівки. Поступово почали змінюватися хода (так звана «качина хода») та постава (з'явився сколіоз у грудному відділі хребта та гіперлордоз). Було встановлено діагноз склеродерма Бушке та розпочато лікування метотрексатом у дозі 15 мг/м², а також проведено 3 курси пульс-терапії метилпреднізолоном з мінімальним позитивним ефектом.

A 7-year-old boy was hospitalized to the cardiorheumatology department with complaints of induration of the skin and subcutaneous tissue on the buttocks, back, thighs and upper limbs, limited movement in the limbs, and gait disturbance.

The medical history indicates that induration and bumpiness of the skin appeared from birth on the buttocks, which gradually began to spread to the lower limbs up to the knee joint, then to the feet and to the back up to the lower edge of the scapula, and the upper limbs up to the hands. In the first year of life the boy was observed by an orthopedist due to shortening of the right limb. Gradually, gait abnormalities (waddling gait) and postural changes developed, including thoracic scoliosis and hyperlordosis. In April, the diagnosis of Scleredema Buschke was established and treatment with methotrexate at a dose of 15 mg/m² was initiated along with three courses of methylprednisolone pulse therapy, with minimal clinical improvement.

З анамнезу життя відомо, що дитина народилася від п'ятої вагітності, на тлі загрози переривання, з приводу чого матір отримувала замісну терапію прогестероном протягом всього періоду вагітності; других пологів в терміні гестації 40 тижнів, з масою 4200 г та довжиною тіла 53 см. Хлопчик знаходився на грудному вигодовуванні до 6 місяців. З раннього віку спостерігалось прискорення фізичного розвитку. В 1 рік дитина важила 12 кг та мала довжину тіла 81 см. Перенесені хвороби: гострі респіраторні захворювання, ротавірусна інфекція та вітряна віспа. Вакцинований за графіком профілактичних щеплень. Проба Манту в поточному році – негативна. Алергоанамнез та спадковість не обтяжені. В анамнезі було хірургічне втручання з приводу крипторхізму: в 2022 році – низведення та фіксація правого яєчка, в 2023 році – лівого яєчка. Хлопчик перебуває на диспансерному обліку в ендокринолога з приводу гігантизму та ожиріння.

Об'єктивно при госпіталізації: загальний стан дитини середнього ступеня тяжкості. Хлопчик гіперстенічної тілобудови: зріст – 136 см (+3,07 SD), маса тіла – 36,5 кг (+2,7 SD), індекс маси тіла – 19,7 кг/м². Фізичний розвиток відповідає 9 рокам. Хода порушена – «качина», дитина кульгає, обмежені рухи в верхніх та нижніх кінцівках. Асиметрія довжини нижніх кінцівок: права кінцівка коротша за ліву. Відмічається асиметрія обводу стегон: обвід правого стегна – 42,5 см, лівого – 41,5 см, а також нахил шиї, гіперлордоз поперекового та сколіоз грудо-поперекового відділу хребта (рис. 1).

Шкіра на сідницях, стегнах, проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок, нижній частині тулуба, попереково-крижової ділянки ущільнена, міцно пов'язана з підлеглими тканинами, бугриста, безболісна,

From the medical history it is known that the child was born from the fifth pregnancy, which occurred against the background of a threat of interruption, for which the mother received progesterone replacement therapy throughout the entire period of pregnancy; the second birth at a gestation period of 40 weeks with a weight of 4200 g and a body length of 53 cm. The boy was breastfed until 6 months. Accelerated physical development was observed from an early age. At 1 year the child weighed 12 kg and had a body length of 81 cm. Past illnesses: acute respiratory diseases, rotavirus infection, and chickenpox. Vaccinated according to the schedule of preventive vaccinations. Mantoux test in the current year is negative. Allergic history and heredity are not burdened. There was a surgical intervention for cryptorchidism in the history: in 2022 – descent and fixation of the right testicle, in 2023 – of the left testicle. The boy is under dispensary observation by an endocrinologist for gigantism and obesity.

Objectively upon hospitalization: the general condition of the child is of moderate severity. Gait is impaired – waddling, the child limps, movements in the upper and lower limbs are limited. Asymmetry of the length of the lower limbs: the right limb is shorter than the left. Asymmetry of the thigh circumference is noted: circumference of the right thigh – 42.5 cm, left – 41.5 cm. Neck tilt, lumbar hyperlordosis, and thoracolumbar scoliosis. The boy is of hypersthenic physique: height – 136 cm (+3.07 SD), weight – 36.5 kg (+2.7 SD), body mass index – 19.7 kg/m². Physical development corresponds to 9 years (Fig. 1.).

The skin on the buttocks, thighs, proximal parts of the upper and lower limbs, lower part of the torso, and lumbosacral region is indurated, tightly connected to the underlying tissues, bumpy, painless, and the local temperature is not changed (Fig. 2.). Hair and nails are



Рис. 1. Гіперлордоз поперекового відділу хребта
Fig. 1. Lumbar hyperlordosis of the spine

локальна температура не змінена (рис. 2). Волосся та нігті не змінені. Видимі слизові оболонки рожеві, вологі, чисті. Язик обкладений білим нальотом. Мигдалики незбільшені, без нальотів. Відмічаються контрактури з порушенням функції колінних, гомілкових, плечових суглобів, лівого променево-зап'ясткового суглоба за рахунок ущільнення шкіри, підшкірно-жирової клітковини та м'язів. Пальпуються поодинокі дрібні периферичні лімфатичні вузли (шийні та підщелепні), безболісні, рухливі, не спаяні між собою. Аускультативно в легенях дихання везикулярне, хрипи відсутні, перкуторно – ясний легеневиий звук. Тони серця гучні, ритмічні. Живіт здутий, чутливий навколо пупка та в епігастральній ділянці, доступний глибокій пальпації. Печінка не виходить з під краю правої реберної дуги, селезінка не пальпується. Випорожнення регулярні, без патологічних домішок, сформовані. Діурез достатній, сечовипускання безболісне.

not changed. Visible mucous membranes are pink, moist and clean. The tongue is coated with a white film. Tonsils are not enlarged, without plaques. Contractures are noted with impaired function of the knee, ankle, shoulder joints, and left radiocarpal joint due to induration of the skin, subcutaneous fat, and muscles. Single small peripheral lymph nodes (cervical and submandibular) are palpable, painless, movable and not fused together. Auscultatory, breath sounds in the lungs are vesicular, rales are absent, percussively – clear lung sound. Heart sounds are loud, rhythmic. The abdomen is bloated, sensitive around the navel and in the epigastric region, accessible to deep palpation. The liver does not extend beyond the edge of the right costal arch, the spleen is not palpable. Stools are regular without pathological admixtures and formed. Diuresis is sufficient, urination is painless.



Рис. 2. Ущільнення шкіри попереково-крижової ділянки з утворенням попеperчних складок
Fig. 2. Induration of the skin in the lumbosacral region with the formation of transverse folds

За даними лабораторних досліджень не виявлено запальних змін у загальному аналізі крові.

Креатинфосфокіназа – 43 Од/л (N = 39–308 Од/л), 25-гідроксिवітамін-Д – 15,52 нг/мл (N = 30–50 нг/мл).

Міозитний профіль: Mi-2 антитіла IgG (маркер ідіопатичного міозиту) – негативний, Ku (маркер поєднання склеродермії та поліміозиту) – негативний, комплекс PM-Scl (маркер склеродермії) – негативний; гістидил-тРНК-синтетаза (Jo-1) – негативна; треоніл-тРНК-синтетаза (PL-7) – погранична; аланіл-тРНК-синтетаза (PL-12) – негативна; Ring-залежна E3 лігаза (Ro-52) – негативна; ANA, Scl-70 – 0,8 U/ml, антинуклеарні антитіла (ANA) – негативні.

Імунологічне дослідження – в межах вікової норми (IgG = 11,0 г/л, IgA = 0,34 г/л, IgM = 1,03 г/л).

Антитіла до одноланцюгової ДНК – 0,33 (норма), антитіла до дволанцюгової ДНК – 0,39 (норма).

Електрокардіограма: ритм синусовий, вертикальне положення електричної вісі серця, неповна блокада правої ніжки пучка Гіса.

Ехокардіографія: систолічна функція міокарда лівого шлуночка не порушена (фракція викиду = 64 %).

За даними ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виявлені ознаки реактивних змін паренхіми печінки, гепатоспленомегалії.

According to laboratory tests no inflammatory changes were found in the complete blood count. Creatine phosphokinase – 43 U/L (N = 39–308 U/L), 25-hydroxyvitamin D – 15.52 ng/ml (N = 30–50 ng/ml).

Myositis profile: Mi-2 antibodies IgG (marker of idiopathic myositis) – negative, Ku (marker of the combination of scleroderma and polymyositis) – negative, PM-Scl complex (marker of scleroderma) – negative; histidyl-tRNA synthetase (Jo-1) – negative; threonyl-tRNA synthetase (PL-7) – borderline; alanyl-tRNA synthetase (PL-12) – negative; Ring-dependent E3 ligase (Ro-52) – negative; ANA, Scl-70 – 0.8 U/ml, antinuclear antibodies (ANA) – negative. Immunological study – within the age norm (IgG = 11.0 g/L, IgA = 0.34 g/L, IgM = 1.03 g/L). Antibodies to single-stranded DNA – 0.33 (normal), antibodies to double-stranded DNA – 0.39 (normal). Electrocardiogram: sinus rhythm, vertical position of the electrical axis of the heart. Incomplete right bundle branch block. Echocardiography: left ventricular myocardial systolic function is not impaired (ejection fraction = 64%).

According to the ultrasound examination of the abdominal, signs of reactive changes in the liver parenchyma and hepatosplenomegaly were found. Ultrasound examination of the joints revealed signs of reduced cartilage height, exudative-proliferative synovitis of the knee joints, and insignificant exudative

Ультразвукове дослідження суглобів виявило ознаки зниження висоти хряща, ексудативно-проліферативного синовіту колінних суглобів, незначного ексудативного синовіту правого гомілкового суглоба. Кульшові та променево-зап'ясткові суглоби без патологічних змін.

За даними глобальної електроміографії в обстежених м'язах електронейроміографічні патерни, характерні для прогресуючої м'язової дистрофії, не зареєстровані. Спостерігається зниження амплітуди скорочення великих і малих м'язів без наявності спонтанної активності.

За даними рентгенологічного дослідження кисті кістковий вік дитини відповідає 7 рокам.

Рентгенографія черепа: турецька сидловина без патологічних змін, кістково-травматичних та деструктивних змін не виявлено.

Гістологічне дослідження шкіри та м'язів: епідерміс з проявами гіперкератозу, наявна керастинова мікрокіста. В базальному шарі відмічається нерівномірний набряк та осередковий фіброз. В поверхневих відділах дерми спостерігається скудна периваскулярна лімфогістіоцитарна інфільтрація. В більш глибоких відділах дерми визначаються дещо потовщені колагенові волокна, поміж яких наявна збільшена кількість фібробластів. Потовщені колагенові волокна поширюються в підшкірну жирову клітковину, значно нижче кінцевих відділів потових залоз. При забарвленні колоїдним залізом визначається помірне накопичення муцину.

При проведенні імуногістохімічного дослідження CD34-позитивно збережені клітини визначалися в усіх шарах дерми, що дало змогу виключити діагноз склеродермії. Виявлялися поодинокі, дифузно розташовані CD68-позитивні макрофаги. У реакції з антитілами до гладком'язового актину-альфа позитивність відзначалася у стінках судин та м'язах, що піднімають волосся. Гістологічно в досліджуваному біоптаті м'яза спостерігалися інтерстиціальний набряк, дистрофія та осередкова гіперплазія окремих міоцитів, а також вогнищева лімфоцитарна інфільтрація стромы (рис.3). Таким чином, описана морфологічна картина є характерною для вродженої фасціальної дистрофії (СЖШ).

synovitis of the right ankle joint. Hip and radiocarpal joints were without pathological changes.

According to surface electromyography, electroneuromyographic patterns characteristic of progressive muscular dystrophy were not registered in the examined muscles. A decrease in the amplitude of contraction of large and small muscles is observed without the presence of spontaneous activity.

According to X-ray examination of the hand, the child's bone age corresponds to 7 years. Skull radiography: the sella turcica is without pathological changes, bone-traumatic and destructive changes were not detected.

Histological examination of the skin and muscles: the epidermis shows signs of hyperkeratosis, with a keratin microcyst present. Uneven edema and focal fibrosis are noted in the basal layer. Sparse perivascular lymphohistiocytic infiltration is observed in the superficial parts of the dermis. In the deeper layers of the dermis, slightly thickened collagen fibers are determined, among which a slightly increased number of fibroblasts are present. Thickened collagen fibers extend into the subcutaneous adipose tissue, significantly below the terminal parts of the sweat glands. Moderate accumulation of mucin is determined with colloidal iron staining.

During immunohistochemical examination with CD34 antibodies: CD34-positive preserved cells are observed in all layers of the dermis, which excludes the diagnosis of scleroderma. Single diffusely located CD68-positive macrophages are determined. When reacting with antibodies to smooth muscle actin-alpha: the walls of the vessels and the muscles that raise the hair were positive for this marker.

Histologically in the examined muscle biopsy, interstitial edema, dystrophy, and focal hyperplasia of individual myocytes are noted. Focal lymphocytic infiltration of the stroma (Fig. 3.).

Thus, such a morphological picture is characteristic of congenital fascial dystrophy (SSS).

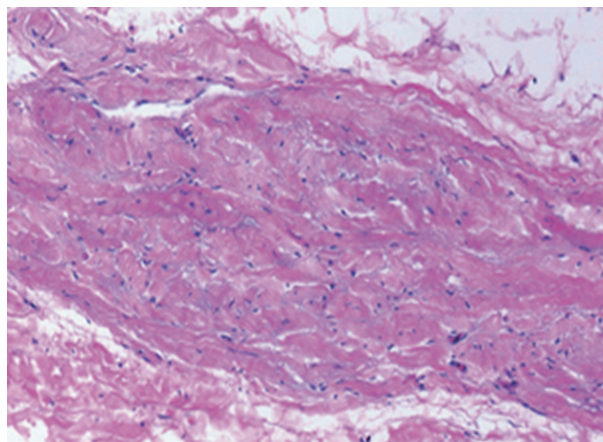


Рис. 3. Препарат гістологічного дослідження шкіри (гіперкератоз, набряк та осередковий фіброз)
Fig. 3. Histological examination preparation of the skin (hyperkeratosis, edema and focal fibrosis)

За даними МРТ м'яких тканин сідничної ділянки та стегон підтверджено дифузне ущільнення шкіри сідничної ділянки та не виявлено ознак екстракутанного поширення, зокрема залучення фасцій стегна та сідниць.

According to MRI of the soft tissues of the gluteal region and thighs, diffuse induration of the skin of the gluteal region was confirmed, and no signs of extracutaneous spread, including the involvement of the fascia of the thigh and buttocks were found.

Диференційний діагноз проводився між ювенільною системною склеродермією, склеродермою Бушке, склеродерматомиозитом, дифузним еозинофілним фасцитом та іншими склеродермоподібними захворюваннями.

Ювенільна системна склеродермія на відміну від СЖШ характеризується вогнищевим ураженням шкіри з формуванням геміформ, наявністю вогнищ гіпер- і гіпопигментації; стертим синдромом Рейно, суглобовим синдромом з розвитком контрактур; вісцеральною патологією з невираженими клінічними проявами, яка в основному проявляється функціональними змінами з боку органів і систем; середнім ступенем активності аутоімунного запального процесу (гіпохромна анемія, підвищення швидкості осідання еритроцитів та титру антинуклеарних антитіл) [12].

Для склеродерми Бушке на відміну від СЖШ характерний раптовий початок, якому нерідко передують інфекція верхніх дихальних шляхів, індуративне ураження тканин шиї, обличчя, верхнього відділу грудей із домінуванням патологічного процесу в підшкірній клітковині [13].

Склеродерматомиозит – це overlap-синдром з ознаками дерматомиозиту та системної склеродермії, який зазвичай проявляється артралгіями, артритом, склеродермоїдними ураженнями шкіри та обмеженням суглобів. Особливостями, що відрізняють цей синдром від СЖШ, є ознаки ураження м'язів (підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові та аномальна електроміографія), наявність аутоантитіл та мікроангіопатія [14].

Дифузний еозинофілний фасцит на відміну від СЖШ проявляється болючим та прогресуючим ущільненням шкіри, зазвичай дистальних ділянок кінцівок, що гістологічно характеризується потовщенням м'язової фасції внаслідок розвитку фіброзу та периваскулярних інфільтратів, що складаються з лімфоїдних, плазматичних клітин та гістіоцитів із наявністю еозинofilів; згинальними контрактурами, що нерідко призводять до неврологічної симптоматики через стиснення нервових волокон (наприклад синдром зап'ясткового каналу); початком захворювання після фізичного навантаження, надмірної інсоляції або переохолодження; еозинofilією периферичної крові (до 50–60%), гіпергаммаглобулінемією (до 30%); швидким терапевтичним ефектом від глюкокортикоїдної терапії [15].

Таким чином, враховуючи скарги на безболісне ущільнення та бугристість шкіри, підшкірно-жирової клітковини на сідницях, проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок, нижній частині тулуба, попереково-крижової ділянки; обмеження рухів в кінцівках та порушення ходи; ранній початок та поступове прогресування захворювання; асиметрію довжини нижніх кінцівок та обводу стегон, нахил шиї, гіперлордоз поперекового та сколіоз грудно-поперекового відділу хребта; ультразвукові ознаки синовіту колінних та правого гомілкового суглобів при відсутності ознак аутоімунного запального процесу та ураження м'язів (нормальний рівень креатинфосфокінази в сироватці крові та нормальна електроміографія); неефективність системної глюкокортикостероїдної та цитостатичної терапії; характерні гістологічні ознаки гіперкератозу епідерміса, фіброзу, периваскулярної лімфогістіоцитарної інфільтрації, потовщенні колагенових волокон в дермі та в підшкірній жировій клітковині, феномен «плаваючого колагену», дитині був виставлений

Differential diagnosis was carried out between juvenile systemic scleroderma, Scleredema Buschke, sclerodermatomyositis, diffuse eosinophilic fasciitis, and other scleroderma-like diseases.

Juvenile systemic scleroderma, unlike SSS, is characterized by focal skin lesions with the formation of hemiforms, the presence of hyper- and hypopigmentation; mild Raynaud's syndrome, articular syndrome with the development of contractures; visceral pathology with unexpressed clinical manifestations which mainly manifests as functional changes from the side of organs and systems; a moderate degree of activity of the autoimmune inflammatory process (hypochromic anemia, increased erythrocyte sedimentation rate and antinuclear antibody titer) [12].

Scleredema Buschke, unlike SSS, is characterized by sudden onset often preceded by an upper respiratory tract infection, indurative tissue damage of the neck, face and upper chest with the dominance of the pathological process in the subcutaneous tissue [13].

Sclerodermatomyositis is an overlap syndrome with signs of dermatomyositis and systemic scleroderma, which usually manifests as arthralgia, arthritis, sclerodermoid skin lesions, and joint limitation. Features that distinguish this syndrome from SSS are signs of muscle damage (increased serum creatine phosphokinase level and abnormal electromyography), the presence of autoantibodies, and microangiopathy [14].

Diffuse eosinophilic fasciitis, unlike SSS, manifests as painful and progressive induration of the skin usually of the distal parts of the limbs; histologically characterized by thickening of the muscle fascia due to the development of fibrosis and perivascular infiltrates consisting of lymphoid, plasma cells and histiocytes with the presence of eosinophils; flexural contractures which often lead to neurological symptoms due to compression of nerve fibers (e.g., carpal tunnel syndrome); onset of the disease after physical exertion, excessive insolation or hypothermia; peripheral blood eosinophilia (up to 50–60%), hypergammaglobulinemia (up to 30%); rapid therapeutic effect from glucocorticoid therapy. [15].

Thus, considering the complaints of painless induration and nodularity of the skin and subcutaneous adipose tissue on the buttocks, proximal parts of the upper and lower limbs, lower part of the torso, and lumbosacral region; limited movement in the limbs and gait disturbance; early onset and gradual progression of the disease; asymmetry of the length of the lower limbs and thigh circumference, neck tilt, lumbar hyperlordosis, and thoracolumbar scoliosis; ultrasound signs of synovitis of the knee and right ankle joints in the absence of signs of autoimmune inflammatory process and muscle damage (normal serum creatine phosphokinase level and normal electromyography); ineffectiveness of systemic glucocorticosteroid and cytostatic therapy; characteristic histological signs of epidermal hyperkeratosis, fibrosis, perivascular lymphohistiocytic infiltration, thickened collagen fibers in the dermis and subcutaneous adipose tissue and the «floating collagen» phenomenon, the clinical diagnosis established for the child was: Congenital progressive fascial dystrophy (SSS) with extracutaneous lesions (arthritis of the knee, ankle, left radiocarpal joints, flexural contracture of the elbow joints, left radiocarpal joint). Lumbar lordosis of the spine.

The prescribed trial anti-inflammatory and cytostatic therapy was ineffective in this patient, which is consistent

клінічний діагноз: вроджена прогресуюча фасціальна дистрофія (СЖШ) з позашкірними ураженнями (артрит колінних, гомілкових, лівого променево-зап'ясткового суглобів, згинальна контрактура ліктьових суглобів). Лордоз поперекового відділу хребта.

Призначена пробна протизапальна та цитостатична терапія виявилась неефективною у даного пацієнта, що узгоджується з літературними даними. Дитина отримує симптоматичне та фізіотерапевтичне лікування, що незначно покращує її якість життя.

with literature data. The child receives symptomatic and physiotherapeutic treatment, which slightly improves the quality of life.

ОБГОВОРЕННЯ

Представлений клінічний випадок повністю узгоджується з типово описаними в літературі характеристиками поширеного СЖШ, зокрема – ранній дебют захворювання, повільно прогресуюче «кам'янисте» ущільнення шкіри, переважне ураження сідниць, проксимальних відділів кінцівок і тулуба. Наявність постуральних порушень (гіперлордоз, сколіоз), асиметрії довжини кінцівок та «качиної» ходи у представленого пацієнта є наслідком вторинного залучення опорно-рухового апарату, що також неодноразово описувалося у дітей із тяжким перебігом захворювання. Важливою діагностичною ознакою у даного пацієнта є відсутність ознак системного запалення, імунологічних порушень та вісцерального ураження, що дозволило виключити ювенільну системну склеродермію, дерматоміозит та інші склеродермоподібні захворювання. Негативні результати міозитного профілю, нормальний рівень сироваткової креатинфосфокінази та відсутність характерних змін на електроміографії додатково підтвердили відсутність первинного ураження м'язів, що є принципово важливим для диференційної діагностики.

Вирішальне значення для встановлення діагнозу мало морфологічне дослідження, яке виявило типові гістопатологічні ознаки (потовщення та дезорганізація колагенових волокон у дермі й підшкірній клітковині, накопичення муцину та відсутність вираженого запального інфільтрату), а також збереження CD34-позитивних дермальних клітин при імуногістохімічному дослідженні, що дозволило виключити склеродермію.

Особливої уваги заслуговує неефективність імуносупресивної терапії у представленого пацієнта. Призначення метотрексату та системних глюкокортикостероїдів не привело до суттєвого клінічного покращення, що повністю узгоджується з сучасними уявленнями про патогенез СЖШ як незапального фіброзуючого захворювання. Подібні дані неодноразово повідомлялися в літературі, де підкреслюється емпіричний характер застосування даних препаратів. Натомість немедикаментозні методи, зокрема фізіотерапія та реабілітаційні заходи, набувають ключового значення [1, 4, 6, 10]. У нашого пацієнта саме симптоматичне лікування та фізична реабілітація дозволили частково покращити рухливість суглобів.

Таким чином, представлений клінічний випадок підкреслює необхідність ранньої діагностики СЖШ, обов'язкового морфологічного підтвердження діагнозу та уникнення необґрунтованої імуносупресивної терапії. Враховуючи рідкісність захворювання, відсутність стандартизованих підходів до лікування та обмеженість даних щодо довгострокового прогнозу, кожен ретельно задокументований випадок має високу

DISCUSSION

The presented clinical case fully correlates with the characteristics of generalized SSS typically described in the literature, particularly the early disease onset, slowly progressive «stony» skin induration, and predominant involvement of the buttocks, proximal limbs, and torso. The presence of postural abnormalities (hyperlordosis, scoliosis), limb length asymmetry, and a «waddling» gait in the presented patient is a consequence of secondary involvement of the musculoskeletal system, which has also been repeatedly described in children with a severe course of the disease. A vital diagnostic feature in this patient is the absence of signs of systemic inflammation, immunological abnormalities, and visceral involvement, which allowed for the exclusion of juvenile systemic scleroderma, dermatomyositis, and other scleroderma-like disorders. Negative results of the myositis profile, normal levels of creatine phosphokinase, and the absence of characteristic changes on electromyography further confirmed the absence of primary muscle damage, which is fundamentally important for differential diagnosis.

Morphological examination was decisive for establishing the diagnosis, revealing typical histopathological signs (thickening and disorganization of collagen fibers in the dermis and subcutaneous tissue, mucin accumulation, and the absence of a pronounced inflammatory infiltrate), as well as the preservation of CD34-positive dermal cells during immunohistochemical examination, which made it possible to exclude scleroderma.

The ineffectiveness of immunosuppressive therapy in the presented patient deserves special attention. The administration of methotrexate and systemic glucocorticosteroids did not lead to significant clinical improvement, which is fully consistent with modern concepts of SSS pathogenesis as a non-inflammatory fibrotic disease. Similar data have been repeatedly reported in the literature, emphasizing the empirical nature of the use of these drugs. Instead, non-pharmacological methods, particularly physiotherapy and rehabilitation measures, take on key importance [1, 4, 6, 10]. In our patient it was symptomatic treatment and physical rehabilitation that allowed for partial improvement in joint mobility.

Thus, the presented clinical case highlights the need for early diagnosis of SSS, mandatory morphological confirmation of the diagnosis, and the avoidance of unjustified immunosuppressive therapy. Given the rarity of the disease, the lack of standardized treatment approaches, and limited data on long-term prognosis, each carefully documented case has high scientific and practical value and contributes to a better understanding of this rare fibrotic disease in children both in Ukraine and worldwide.

наукову та практичну цінність і сприяє кращому розумінню цього рідкісного фіброзуючого захворювання у дітей як в Україні, так і в світі.

ВИСНОВКИ

Синдром жорсткої шкіри – це рідкісний синдром з невідомою етіологією та патогенезом, що характеризується прогресуючим ущільненням шкіри, особливо на стегнах, животі та обмеженням рухів кінцівок. Це потребує проведення складної диференційної діагностики з аутоімунною патологією.

Діагностика повинна ґрунтуватися на сукупності клінічних ознак та результатах гістологічного й імуногістохімічного дослідження глибоких біоптатів шкіри.

Ефективного лікування цього захворювання поки не існує. Протизапальна та цитостатична терапія не є ефективними. Фізична реабілітація, профілактика контрактур суглобів важлива для покращення якості життя пацієнтів із цим синдромом.

Перспективи лікування – це використання імунобіологічної терапії з можливістю дії на зниження сигналізації TGF- β 1.

CONCLUSIONS

Stiff skin syndrome is a rare syndrome with unknown etiology and pathogenesis, characterized by progressive skin induration, particularly on the thighs and abdomen, and restricted limb movements. This necessitates a complex differential diagnosis with autoimmune pathologies.

Diagnosis must be based on a combination of clinical manifestations and the results of histological and immunohistochemical examinations of deep skin biopsies.

There is currently no effective treatment for this disease. Anti-inflammatory and cytostatic therapies are ineffective. Physical rehabilitation and the prevention of joint contractures are crucial for improving the quality of life of patients with this syndrome.

Future therapeutic perspectives include the use of immunobiological therapy with the potential to reduce TGF- β 1 signaling.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Zhang C., Gao S., Sun Z., Wang T., Song H. The clinical phenotypes and therapeutic strategies for stiff skin syndrome: a case series with literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025. Vol. 20, № 1. P. 318. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03748-7>
2. Esterly N.B., McKusick V.A. Stiff skin syndrome. *Pediatrics*. 1971. Vol. 47, № 2. P. 360–369. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.47.2.360>
3. Modesti C.A., Alves J.P., Leopoldo L.R., Bonamigo R.R., Heck R. Segmental stiff skin syndrome: report of a rare disease. *International Journal of Dermatology*. 2023. Vol. 62, № 4. P. e248–e249. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.16577>
4. Plana Pla A., Bielsa Marsol I., Fernández-Figueras M., Ferrándiz Foraster C. Congenital fascial dystrophy or stiff skin syndrome: a case report. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014. Vol. 105, № 8. P. 805–807. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.01.004>
5. Loeys B.L., Gerber E.E., Riegert-Johnson D., Iqbal S., Whiteman P., McConnell V., et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Science Translational Medicine*. 2010. Vol. 2, № 23. P. 23ra20. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000488>
6. Wen X., Chen F., Wang L. Stiff skin syndrome: a clinicopathological study of 31 cases. *European Journal of Dermatology*. 2023. Vol. 33, № 3. P. 235–240. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4477>
7. Zhao Q., Chu Z., Li L., Feng C., Zhou H., Hu J., et al. New clinical classification of stiff skin syndrome. *Archives of Dermatological Research*. 2024. Vol. 316, № 6. P. 333. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03090-1>
8. Myers K.L., Mir A., Schaffer J.V., Meehan S.A., Orlow S.J., Brinster N.K. Segmental stiff skin syndrome (SSS): a distinct clinical entity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016. Vol. 75, № 1. P. 163–168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.038>
9. Mankahla A., Ndabeni-Yako V., Atiba B.P., Ndongeni S., Oladimeji O. Case report: a case of stiff skin syndrome from a rural tertiary hospital in Eastern Cape. *F1000Research*. 2022. Vol. 11. P. 857. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.122337.1>
10. Baka J.L.C.E.S., Rocha T.O.C.D., Pincelli M.S., Samorano L.P., Rivitti-Machado M.C.D.M., Oliveira Z.N.P. Stiff skin syndrome: long-term follow-up. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2024. Vol. 99, № 4. P. 597–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.013>
11. Rangu S., Rubin A.I., Li D., Castelo-Soccio L. Segmental stiff skin syndrome: a novel case with an interleukin-17C mutation successfully treated with secukinumab. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020. Vol. 45, № 5. P. 658–660. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14205>
12. Шевченко Н.С., Білявська О.В., Ошлянська О.А. Ювенільна склеродермія — проблемні аспекти. *Український ревматологічний журнал*. 2022. Т. 88, № 2. С. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16997>
13. Raboudi A., Litaïem N. Scleredema // StatPearls [Internet]. — Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2023–2025. — Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545159/>
14. Орлова І.В., Школіна Н.В., Вовк І.І., Станіславчук М.А. Дерматоміозит: труднощі діагностики в реальній клінічній практиці.

REFERENCES

1. Zhang C., Gao S., Sun Z., Wang T., Song H. The clinical phenotypes and therapeutic strategies for stiff skin syndrome: a case series with literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2025;20(1):318. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-025-03748-7>
2. Esterly NB, McKusick VA. Stiff skin syndrome. *Pediatrics*. 1971;47(2):360–9. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.47.2.360>
3. Modesti CA, Alves JP, Leopoldo LR, Bonamigo RR, Heck R. Segmental stiff skin syndrome: report of a rare disease. *International Journal of Dermatology*. 2023;62(4):e248–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijd.16577>
4. Plana Pla A, Bielsa Marsol I, Fernández-Figueras M, Ferrándiz Foraster C. Congenital fascial dystrophy or stiff skin syndrome: a case report. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014;105(8):805–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.adengl.2014.01.004>
5. Loeys BL, Gerber EE, Riegert-Johnson D, Iqbal S, Whiteman P, McConnell V, et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Science Translational Medicine*. 2010;2(23):23ra20. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000488>
6. Wen X, Chen F, Wang L. Stiff skin syndrome: a clinicopathological study of 31 cases. *European Journal of Dermatology*. 2023;33(3):235–40. DOI: <https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4477>
7. Zhao Q, Chu Z, Li L, Feng C, Zhou H, Hu J, et al. New clinical classification of stiff skin syndrome. *Archives of Dermatological Research*. 2024;316(6):333. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-024-03090-1>
8. Myers KL, Mir A, Schaffer JV, Meehan SA, Orlow SJ, Brinster NK. Segmental stiff skin syndrome (SSS): a distinct clinical entity. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016;75(1):163–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.01.038>
9. Mankahla A, Ndabeni-Yako V, Atiba BP, Ndongeni S, Oladimeji O. Case report: a case of stiff skin syndrome from a rural tertiary hospital in Eastern Cape. *F1000Research*. 2022;11:857. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.122337.1>
10. Baka JLCES, Rocha TOCD, Pincelli MS, Samorano LP, Rivitti-Machado MCDM, Oliveira ZNP. Stiff skin syndrome: long-term follow-up. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2024;99(4):597–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.07.013>
11. Rangu S, Rubin AI, Li D, Castelo-Soccio L. Segmental stiff skin syndrome: a novel case with an interleukin-17C mutation successfully treated with secukinumab. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2020;45(5):658–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.14205>
12. Shevchenko NS, Biliavska YV, Oshlianska OA. Juvenile scleroderma: problematic aspects. *Ukrainian Rheumatology Journal*. 2022;88(2):1–11. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.16997>
13. Raboudi A, Litaïem N. Scleredema. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023–2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545159/>
14. Orlova IV, Shkolina NV, Vovk II, Stanislavchuk MA. Dermatomyositis: diagnostic difficulties in real clinical practice.

- Український ревматологічний журнал. 2023. Т. 91, № 1. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17633>
15. Головач І.Ю., Чіпко Т.М., Дядик О.О., Михальченко О.М., Удовиченко К.О., Вершиніна Д.В., та ін. Клінічний випадок дифузного еозінофільного фасцити: клінічні, радіологічні та гістологічні зіставлення. Український ревматологічний журнал. 2022. Т. 88. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17040>

- Ukrainian Rheumatology Journal. 2023;91(1). (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.91.17633>
15. Holovach IY, Chipko TM, Diadyk OO, Mykhalchenko OM, Udovychenko KO, Vershynina DV, et al. Clinical case of diffuse eosinophilic fasciitis: clinical, radiological and histological correlations. Ukrainian Rheumatology Journal. 2022;88. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17040>

Обмеження дослідження

Дане дослідження має кілька обмежень. По-перше пацієнту не було проведено молекулярно-генетичне дослідження, зокрема секвенування *FBN1*, через обмежену доступність цього методу в Україні. По-друге, тривалість періоду спостереження за пацієнтом є недостатньою для оцінки довгострокового прогнозу та віддалених результатів лікування.

Limitations of the study

This study has several limitations: molecular genetic testing, specifically *FBN1* sequencing, was not performed on the patient due to the limited availability of this method in Ukraine; The duration of the patient observation period is insufficient to assess the long-term prognosis and remote treatment outcomes.

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 submitted the completed Unified Disclosure Form for Conflicts of Interest of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) to the editorial office. The authors of the manuscript consciously certify the absence of an 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, financial support may be related to the subject of the provided materials or which sponsored the conducted studies.

Дотримання етичних норм

Автори рукопису свідомо засвідчують, що дослідження проводилось з використанням даних первинної медичної документації та включало клінічні спостереження за пацієнтом. Усі процедури проведені відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 р.

Інформована згода на використання клінічних даних у наукових цілях була добровільно надана батьками пацієнта та підтверджена підписанням відповідного документа. Дослідження схвалене Комісією з питань етики та біоетики комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини імені професора М.Ф. Руднева» (витяг з протоколу № 23/12/2025 від 23 грудня 2025 р.).

Ethics statement

The authors of the manuscript consciously certify that the study was conducted using data from primary medical documentation and included clinical observations of the patient. All procedures were performed in accordance with the ethical standards of the World Medical Association's Helsinki Declaration on ethical principles for medical research involving human subjects, European Society Directive 86/609 on the participation of people in biomedical research, and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009. Informed consent for the use of clinical data for scientific purposes was voluntarily provided by the patient's parents and confirmed by signing the relevant document. The study was approved by the Commission on Ethics and Bioethics of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Multidisciplinary Clinical Hospital for Mother and Child named after Professor M.F. Rudnev» (excerpt from protocol No. 23/12/2025 dated 23 December 2025).

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.). Усі результати, отримані за допомогою цього інструмента, 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 Generative Artificial Intelligence

The authors of the manuscript consciously certify the use of generative artificial intelligence tools in the preparation of this manuscript. According to the Generative Artificial Intelligence Delegation Taxonomy (GAIDeT, 2025), the tasks of proofreading, editing, and translation were delegated under full human supervision. 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 assume 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 tools for checking grammar, spelling, or reference formatting.

Первинні дані та матеріали

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

Data availability statement

The authors of the manuscript consciously certify that the work used the results of their own clinical study 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 research group's archive and can be provided upon reasonable request to the corresponding author, taking into account confidentiality requirements and ethical standards.

Інформація про фінансування

Дане дослідження не фінансувалося.

Funding information

This study was not funded.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Ільченко Світлана Іванівна – доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: ilchensv@gmail.com
моб.: +38 (050) 453-48-16

Внесок автора: спостереження та лікування пацієнта, формулювання мети роботи, концепція та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Фіалковська Анастасія Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com
моб.: +38 (095) 866-95-91

Внесок автора: спостереження та лікування пацієнта, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, формулювання висновків.

Маковійчук Олексій Андрійович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Педіатрія», асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та педіатрії № 2 Дніпровського державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. В. Вернадського, буд. 9, м. Дніпро, Україна, 49044;
e-mail: dmiproped@gmail.com
моб.: +38 (067) 636-42-42

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Іванусь Світлана Георгіївна – кандидат медичних наук, завідувачка педіатричного відділення спеціалізованої медичної допомоги Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини імені професора М.Ф. Руднева», вул. І. Акінієва, буд. 5, м. Дніпро, Україна, 49000;
e-mail: ivanusmail@gmail.com
моб.: +38 (050) 362-95-90

Внесок автора: спостереження та лікування пацієнта, збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ilchenko Svitlana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Propedeutics of childhood diseases and Pediatrics № 2 of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 V. Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: ilchensv@gmail.com
tel.: +38 (050) 453-48-16

Author's contribution: patient observation and treatment, formulation of the purpose of the work, concept and design of the study, editing of the article, final approval of the article.

Fialkovska Anastasiia Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Propedeutics of childhood diseases and Pediatrics № 2 of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 V. Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: fialkovskaja.a@gmail.com
tel.: +38 (095) 866-95-91

Author's contribution: patient observation and treatment, data collection, data analysis and interpretation, article writing, formulation of conclusions.

Makoviichuk Olexii Andriiovych – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Pediatrics», Assistant of Department of Propedeutics of childhood diseases and Pediatrics № 2 of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 9 V. Vernadsky Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: dmiproped@gmail.com
tel.: +38 (067) 636-42-42

Author's contribution: literature selection for the study, data collection, data analysis and interpretation.

Ivanus Svitlana Heorhiivna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Pediatric Department of Specialized Medical Care of the Municipal Non-Profit Enterprise «City Multidisciplinary Clinical Hospital for Mother and Child named after Professor M.F. Rudnev», 5 I. Akinieva Str., Dnipro, Ukraine, 49044;
e-mail: ivanusmail@gmail.com
tel.: +38 (050) 362-95-90

Author's contribution: observation and treatment, data collection, data analysis and interpretation.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.09.2025

Отримано після рецензування
Received after review
13.10.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2025

Опубліковано
Published
24.11.2025

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**КАРАЗІНСЬКИЙ
ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**KARAZIN JOURNAL
OF IMMUNOLOGY**

**ТОМ VIII
2(16) | 2025**

**VOLUME VIII
2(16) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвєєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *К.В. Леонтьєва*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *С.А. Третьяк*

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: apmm.meddep@karazin.ua**

**The layout is 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: apmm.meddep@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 20,1.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 20,1.

**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.**